

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 184**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/4468** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2015 PCT/IB2015/056126**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16024230**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2015 E 15757002 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3179991**

54 Título: **Combinaciones terapéuticas de un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2**

30 Prioridad:

11.08.2014 US 201462035795 P
05.12.2014 US 201462088240 P
12.02.2015 US 201562115497 P
17.06.2015 US 201562181160 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2022

73 Titular/es:

ACERTA PHARMA B.V. (100.0%)
Kloosterstraat 9
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es:

HAMDY, AHMED;
ROTHBAUM, WAYNE;
IZUMI, RAQUEL;
LANNUTTI, BRIAN;
COVEY, TODD;
ULRICH, ROGER;
JOHNSON, DAVE;
BARF, TJEERD y
KAPTEIN, ALLARD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 900 184 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

Combinaciones terapéuticas de un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/035.795, presentada el 11 de agosto de 2014; la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/088.240, presentada el 5 de diciembre de 2014; la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/115.497, presentada el 12 de febrero de 2015; y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/181.160, presentada el 17 de junio de 2015.

Campo de la invención

- 10 En el presente documento se divulgan combinaciones terapéuticas de un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK, forma siglada de *Bruton's tyrosine kinase*), un inhibidor de linfoma de linfocitos B-2 (BCL-2) y, opcionalmente, un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) y/o un inhibidor de la Janus cinasa-2 (JAK-2), así como usos de las combinaciones terapéuticas. En particular, se divulgan una combinación de un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de BTK, y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 15 Las PI3K cinasas son miembros de una familia distintiva y conservada de lípido cinasas intracelulares que fosforilan el grupo 3'-OH en fosfatidilinositoles o fosfoinosítidas. Las PI3K cinasas son enzimas de señalización clave que transmiten señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores aguas abajo. La familia de PI3K comprende 15 cinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Las PI3K cinasas de clase I (p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ) son activadas normalmente por tirosina cinasas o receptores
20 acoplados a proteína G para generar PIP3, que interactúa con efectores aguas abajo, tales como los de la ruta Akt/PDK1, mTOR, las cinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho.

- 25 Se sabe que la ruta de señalización PI3K es una de las más mutadas en los cánceres humanos. La señalización de PI3K también es un factor clave en patologías, incluidas las neoplasias hemáticas, linfoma no hodgkiniano (tal como el linfoma difuso de linfocitos B grandes), dermatitis alérgica de contacto, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades inflamatorias intestinales, trastorno pulmonar obstructivo crónico, soriasis, esclerosis múltiple, asma, trastornos relacionados con complicaciones diabéticas y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como el síndrome coronario agudo. Se ha discutido el papel de las PI3K en el cáncer, por ejemplo, en Engleman, Nat. Rev. Cancer 2009, 9, 550-562. Las isoformas PI3K- δ y PI3K- γ se expresan preferentemente en leucocitos normales y malignos.

- 30 La isoforma delta (δ) de las PI3K de clase I (PI3K- δ) está implicada en funciones del sistema inmunitario de los mamíferos, tales como la función de los linfocitos T, la activación de los linfocitos B, la activación de los mastocitos, la función de las células dendríticas y la actividad de los neutrófilos. Debido a su papel en la función del sistema inmunitario, PI3K- δ también está implicada en una serie de enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria indeseable, tal como reacciones alérgicas, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, tales como el lupus, asma, enfisema y otras enfermedades respiratorias.
35 La isoforma gamma (γ) de las PI3K de clase I (PI3K- γ) también está implicada en las funciones del sistema inmunitario y desempeña un papel en la señalización de los leucocitos, y se ha relacionado con inflamación, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunitarias, tales como el lupus.

- 40 Los mediadores aguas abajo de la ruta de transducción de señales de PI3K incluyen a Akt y la diana de rapamicina de mamíferos (mTOR). Una función importante de Akt es aumentar la actividad de mTOR, a través de la fosforilación de TSC2 y otros mecanismos. mTOR es una serina-treonina cinasa relacionada con las lípido cinasas de la familia PI3K y se la ha implicado en una amplia gama de procesos biológicos, incluido el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad y supervivencia celular. Se ha informado sobre la desregulación de la ruta mTOR en diversos tipos de cáncer.

- 45 En vista de lo anterior, los inhibidores de PI3K son dianas principales para el desarrollo de fármacos, tal como se describe en Kurt y Ray-Coquard, Anticancer Res. 2012, 32, 2463-70. Se conocen varios inhibidores de PI3K, incluidos los que son inhibidores de PI3K- δ , inhibidores de PI3K- γ e inhibidores de PI3K- δ , γ .

- 50 La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una proteína cinasa no receptora de la familia Tec que se expresa en linfocitos B y en células mieloides. La función de la BTK en las rutas de señalización activadas por la interacción del receptor de linfocitos B (BCR, forma siglada de *B cell receptor*) y FCER1 en mastocitos está bien establecida. Las mutaciones funcionales en la BTK en seres humanos dan como resultado una enfermedad de inmunodeficiencia primaria caracterizada por un defecto en el desarrollo de los linfocitos B con un bloqueo entre las fases de células pro y pre-B.

El resultado es una ausencia casi completa de linfocitos B, provocando una reducción pronunciada de la inmunoglobulina sérica de todas las clases. Estos hallazgos apoyan un papel clave de la BTK en la regulación de la producción de autoanticuerpos en enfermedades autoinmunitarias.

- 5 Otras enfermedades con un papel importante para los linfocitos B disfuncionales, son las neoplasias malignas de linfocitos B. El papel de la BTK informado en la regulación de la proliferación y la apoptosis de linfocitos B, indica el potencial de los inhibidores de BTK en el tratamiento de linfomas de linfocitos B. Por tanto, los inhibidores de BTK se han desarrollado como posibles terapias, como se describe en D'Cruz y Uckun, *OncoTargets and Therapy* 2013, 6, 161-176.

- 10 JAK-2 es una enzima que es miembro de la familia Janus cinasa de cuatro tirosina cinasas citoplasmáticas que también incluye a JAK-1, JAK-3 y Tyk2 (tirosina cinasa 2). La familia Janus cinasa transduce señales mediadas por citocinas como parte de la ruta de señalización JAK-STAT (donde STAT es un acrónimo de "transductor de señales y activador de la transcripción"), como se describe en K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, *Janus kinases in immune cell signaling*. *Immunol. Rev.* 2009, 228, 273-287. La ruta JAK-STAT se expresa comúnmente en leucocitos. La familia de enzimas Janus cinasa es necesaria para la señalización por los receptores de citoquinas y factores de crecimiento que carecen de actividad cinasa intrínseca. JAK-2 está implicada en procesos de señalización por miembros de la familia del receptor de citoquinas de tipo II (tal como receptores de interferón), la familia del receptor de GM-CSF (IL-3R, IL-5R y GM-CSF-R), la familia del receptor gpl30 (por ejemplo, IL-6R) y los receptores monocatenarios (por ejemplo, Epo-R, Tpo-R, GH-R, PRL-R), como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2012/0157500. La señalización de JAK-2 se activa aguas abajo del receptor de prolactina. Los inhibidores de JAK-2 se desarrollaron después del descubrimiento de una mutación activadora de la tirosina cinasa (la mutación V617F) en cánceres mieloproliferativos. Los inhibidores de JAK-2 se han desarrollado como posibles terapias para las neoplasias mieloproliferativas, la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria, como se discute en S. Verstovsek, *Potencial terapéutico de los inhibidores de JAK2*, *Hematología* (Libro educativo de la Sociedad Estadounidense de Hematología), 2009, 636-642.

- 25 Linfoma de linfocitos B-2 (BCL-2) es el prototipo de una familia de genes de mamíferos y las proteínas que producen, que rigen la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, y que pueden ser antiapoptóticos (por ejemplo, BCL-2 propiamente dicho, BCL-xL y BCL-w) o proapoptóticos (por ejemplo, BAX, BAD, BAK y BOK).

- 30 La familia BCL-2 tiene una estructura general que consiste en una hélice hidrófoba rodeada de hélices anfipáticas. BCL-2 es una proteína prosupervivencia que puede compartir hasta cuatro dominios altamente conservados conocidos como BH1, BH2, BH3 y BH4. Estos dominios forman la base de los sitios de interacción proteína-proteína entre miembros de la familia de proteínas BCL-2. Se sabe que los dominios BH son fundamentales para la función, dado que la delección de estos dominios afecta las tasas de apoptosis. En las proteínas antiapoptóticas BCL-2, se conservan los cuatro dominios BH.

- 35 El sitio de acción de la familia BCL-2 se encuentra principalmente en la membrana mitocondrial externa. Dentro de las mitocondrias hay factores proapoptóticos (por ejemplo, el citocromo C) que, si se liberan, activan las caspasas, que son proteínas clave en la cascada apoptótica. Dependiendo de su función, una vez activadas, las proteínas BCL-2 estimulan la liberación de estos factores (directamente a través de las proteínas BCL-2 proapoptóticas multidominio) o las mantienen secuestradas (mediante la unión de las proteínas BCL-2 antiapoptóticas) en las mitocondrias.

- 40 El gen de BCL-2 puede estar vinculado a varios cánceres, incluyendo melanoma, cáncer de mama, de próstata y de pulmón. La investigación ha demostrado que la sobreexpresión de las proteínas de la familia BCL-2 puede estar asociada con la evolución del tumor, el mal pronóstico y la resistencia a la quimioterapia (Stauffer, *Curr. Top. Med. Chem.* 2007, 7, 961-965). El desarrollo de terapias para inhibir las proteínas BCL-2 puede resultar beneficioso en el cáncer y otros trastornos proliferativos.

- 45 Las terapias dirigidas de BCL-2, específicamente, el antagonismo de las interacciones proteína-proteína de las proteínas de la familia BCL-2 (incluidas BCL-2 y BCL-xL) se consideran puntos extremadamente importantes para la intervención farmacológica en el cáncer. Los inhibidores de BCL-2 de molécula pequeña se están desarrollando cada vez más como nuevos agentes contra el cáncer capaces de superar la resistencia a la apoptosis. Adicionalmente, también se están dirigiendo los esfuerzos al desarrollo de combinaciones nuevas y más eficaces de fármacos contra el cáncer que incluyen inhibidores de BCL-2.

- 50 En muchos tumores sólidos, el microentorno de sustento (que puede constituir la mayor parte de la masa tumoral) es una fuerza dinámica que permite la supervivencia del tumor. El microentorno tumoral se define generalmente como una mezcla compleja de "células, factores solubles, moléculas de señalización, matrices extracelulares y señales mecánicas que estimulan la transformación neoplásica, sustentan el crecimiento y la invasión tumoral, protegen al tumor frente a la inmunidad del hospedador, fomentan la resistencia terapéutica y proporcionar nichos para que se desarrollen las metástasis dominantes", como se describe en Swartz *et al.*, *Cancer Res.*, 2012, 72, 2473. Aunque los tumores expresan antígenos que deberían ser reconocidos por los linfocitos T, la eliminación del tumor por parte del sistema inmunitario es rara debido a la inmunosupresión por parte del microentorno. Abordar las propias células

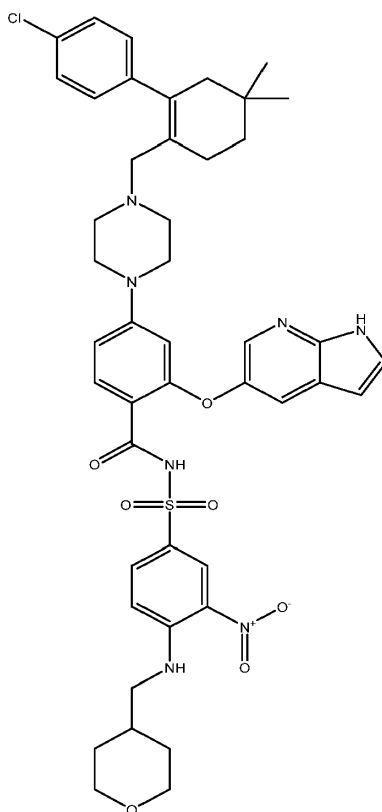
tumorales con, por ejemplo, quimioterapia, también ha demostrado ser insuficiente para superar los efectos protectores del microentorno. Por tanto, se necesitan con urgencia nuevos enfoques para un tratamiento más eficaz de los tumores sólidos que tengan en cuenta el papel del microentorno.

Schwamb *et al.* (B-cell receptor triggers drug sensitivity of primary CLL cells by controlling glucosylation of ceramides, Blood, 120, n.º 19, 2012, pág. 3978-3985) identificaron inhibidores de PI3K y BTK novedosos y altamente eficaces que invirtieron la resistencia inducida por IgM hacia la apoptosis de células de LLC. Adicionalmente, L. A. Mathews Griner *et al.* (High-throughput combinatorial screening identifies drugs that cooperate with ibrutinib to kill activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma cells, PNAS, vol. 111, n.º 6, 2014, pág. 2349-2354) utilizaron un método de cribado novedoso para identificar terapias de combinación que comprenden ibrutinib e inhibidores de Bcl-2 para el tratamiento del linfoma difuso de linfocitos B grandes.

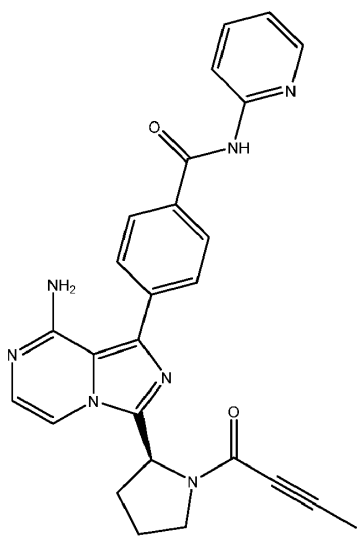
La presente invención proporciona el descubrimiento inesperado de que una combinación de un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de BTK es eficaz en el tratamiento de cualquiera de varios tipos de cánceres, tales como la leucemia, el linfoma y los cánceres de tumores sólidos. La presente invención proporciona además el descubrimiento inesperado de que una combinación de un inhibidor de JAK-2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2 es eficaz en el tratamiento de cualquiera de varios tipos de cánceres, tales como la leucemia, el linfoma y los cánceres de tumores sólidos. Las realizaciones de la invención también son útiles en el descubrimiento y/o el desarrollo de productos farmacéuticos para el tratamiento de cualquiera de varios tipos de cánceres, tales como la leucemia, el linfoma y los cánceres de tumores sólidos.

Sumario de la invención

La invención proporciona combinaciones de un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de linfoma de linfocitos B-2 (BCL-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de BCL-2 es venetoclax, también abordado en el presente documento como un compuesto de fórmula (LXVI), o un compuesto que tiene la estructura:



y el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (XVIII), también abordado en el presente documento como un compuesto que tiene la estructura:



En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente y (3) un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta combinación es normalmente una combinación farmacéutica.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, para uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.

- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- En una realización, la invención proporciona una composición que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- El principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario en algunas realizaciones específicas es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acenocumarol, anagrelida, clorhidrato de anagrelida, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixabán, argatrobán, aspirina, aspirina con dipiridamol de liberación prolongada, beraprost, betrixabán, bivalirudina, carbasalato de calcio, cilostazol, clopidogrel, bisulfato de clopidogrel, cloricromén, etexilato de dabigatrán, darexabán, dalteparina, dalteparina de sodio, defibrotida, dicumarol, difenadiona, dipiridamol, ditazol, desirudina, edoxabán, enoxaparina, enoxaparina de sodio, eptifibatida, fondaparinux, fondaparinux de sodio, heparina, heparina de sodio, heparina de calcio, idraparinux, idraparinux de sodio, iloprost, indobufeno, lepirudina, heparina de bajo peso molecular, melagatrán, nadroparina, otamixabán, parnaparina, fenindiona, fenprocoumón, prasugrel, picotamida, prostaciclina, ramatrobán, reviparina, rivaroxabán, sulodexida, terutrobán, terutrobán de sodio, ticagrelor, ticlopidina, clorhidrato de ticlopidina, tinzaparina, tinzaparina de sodio, tirofiban, clorhidrato de tirofiban, treprostinilo, treprostinilo de sodio, triflusal, vorapax, warfarina, warfarina de sodio, ximelagatrán, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
- En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de BTK, ya sea de manera simultánea o por separado.
- En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente y (3) una composición que comprende un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BTK y un inhibidor de PI3K, ya sea de manera simultánea o por separado.

5 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2, o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) una composición que comprende un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BTK, y un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, ya sea de manera simultánea o por separado.

10 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BTK, y un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, ya sea de manera simultánea o por separado.

15 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) una composición que comprende un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son
20 normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de PI3K-δ y un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, ya sea de manera simultánea o por separado.

25 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) una composición que comprende un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, para su uso en el tratamiento del cáncer. Estas composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas. El kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BTK, un inhibidor de PI3K-δ, y un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, ya sea de manera simultánea o por separado.

30 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) una composición que comprende un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. Las composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas.

35 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente; y (3) una composición que comprende un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) una composición que comprende un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento
40 del cáncer. Las composiciones son normalmente composiciones farmacéuticas.

45 Las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, la leucemia, el linfoma y/o el cáncer de tumor sólido. En algunas realizaciones específicas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en una neoplasia maligna hemática de linfocitos B seleccionada de neoplasia maligna hemática selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica de células pequeñas (LLCP), linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B), linfoma de Burkitt, macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), linfoma de Burkitt, mieloma múltiple o mielofibrosis.

50 En algunas realizaciones específicas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), cáncer de páncreas, carcinoma de colon, carcinoma mamario, cáncer de mama, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón, tioma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario,
55 leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer ocular, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraocular, cánceres de cavidad bucal y orofaríngeos, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, de cabeza, de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer testicular, cáncer ginecológico,

- cáncer de tiroides, cánceres relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer inducido por virus, glioblastoma, glioma, tumores esofágicos, neoplasias hemáticas, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mielocítica crónica, linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumor de esófago, linfoma centrofolicular, tumor de cabeza y cuello, infección por el virus de la hepatitis C, carcinoma hepatocelular,
- 5 enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon metastásico, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano de escasa malignidad, tumor de ovario, tumor de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma en estadio IV, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B, LLA de linfocitos B maduros, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma de Burkitt.
- 10 En otras realizaciones específicas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cuello uterino, cáncer anal, cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón microcítico, glioblastoma, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer
- 15 de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, sarcoma óseo, cáncer de estómago, cáncer de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cáncer de colon y cáncer de cerebro.
- En algunas realizaciones preferidas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un tumor sólido, en donde los principios activos están en una dosificación que es eficaz en la inhibición de la señalización entre las células del cáncer de tumor sólido y al menos un microentorno tumoral seleccionado del grupo que consiste en macrófagos, monocitos, mastocitos, linfocitos T auxiliares, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores, linfocitos citolíticos naturales, células supresoras de origen mieloide, linfocitos B reguladores, neutrófilos, células dendríticas y fibroblastos.
- 20 En algunas realizaciones preferidas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de un tumor sólido, en donde los principios activos están en una dosificación que es eficaz en el aumento del reconocimiento del sistema inmunitario y el rechazo del tumor sólido por parte del cuerpo humano que recibe el tratamiento.
- 25 En algunas realizaciones preferidas, la combinación, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra antes de la administración del inhibidor de BTK.
- 30 En algunas realizaciones preferidas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra simultáneamente con la administración del inhibidor de BTK.
- 35 En algunas realizaciones preferidas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de BCL-2 se administra al sujeto después de la administración del inhibidor de BTK.
- 40 En algunas realizaciones preferidas, las combinaciones, las composiciones y los kits divulgados en el presente documento son para su uso en el descubrimiento y/o el desarrollo de productos farmacéuticos para tratamiento terapéutico, tales como el tratamiento del cáncer. Las combinaciones, las composiciones y/o los kits se pueden utilizar como herramientas de investigación en el descubrimiento y/o el desarrollo de productos farmacéuticos para tratamiento terapéutico, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer.
- En algunas realizaciones preferidas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, la leucemia, el linfoma y/o un cáncer de tumor sólido en un sujeto.
- 45 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de BCL-2 y de un inhibidor de BTK como se define anteriormente.
- 50 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente, un inhibidor de JAK-2 y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.
- En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que

lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

5 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- γ , un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

10 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- δ , un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- γ,δ , un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

15 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K, un inhibidor de JAK-2, un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

20 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- γ , un inhibidor de JAK-2, un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

25 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- δ , un inhibidor de JAK-2, un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

30 En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto, que comprende la coadministración a un mamífero que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K- γ,δ , un inhibidor de JAK-2, un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente y un inhibidor de BTK como se define anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, se entenderán mejor al leerlos junto con los dibujos adjuntos.

35 La FIG. 95 ilustra la sinergia observada en determinadas líneas celulares cuando se combinan el inhibidor de BTK de Fórmula XVIII y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (venetoclax). Las líneas celulares probadas incluyen Mino (linfoma de células del manto), U937 (linfoma histiocítico y/o mieloide), JVM-13 (linfoma celular, del manto) y K562 (leucemia, leucemia mieloide y/o mielógena crónica). Las curvas de dosis-efecto para estas líneas celulares se proporcionan en la FIG. 96, la FIG. 97, la FIG. 69 y la FIG. 70.

40 La FIG. 96 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Mino probada (linfoma de células del manto) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

45 La FIG. 97 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular U937 probada (linfoma histiocítico y/o mieloide) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

50 La FIG. 98 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular JVM-13 probada (linfoma celular, del manto) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 99 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular K562 probada (leucemia, leucemia mieloide y/o mielógena crónica) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 100 ilustra la sinergia observada en determinadas líneas celulares cuando se combinan el inhibidor de BTK de Fórmula XVIII y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (venetoclax). Las líneas celulares probadas incluyen Rec-1 (linfoma folicular), EB3 (linfocitos B, linfoma de Burkitt), CA46 (linfocitos B, linfoma de Burkitt), DB (linfoma celular, del manto), Namalwa (linfocitos B, linfoma de Burkitt), HBL-1 (LDLBG-LBA) y SU-DHL-10 (LDLBG-BCG). Las curvas de dosis-efecto para estas líneas celulares se proporcionan en la FIG. 101, la FIG. 102, la FIG. 103, la FIG. 104, la FIG. 105, la FIG. 106 y la FIG. 107.

La FIG. 101 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Rec-1 probada (linfoma folicular) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 102 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular EB3 probada (linfocitos B, linfoma de Burkitt) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 103 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular CA46 probada (linfocitos B, linfoma de Burkitt) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 104 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular DB probada (linfoma celular, del manto) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 105 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Namalwa probada (linfocitos B, linfoma de Burkitt) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 106 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular HBL-1 probada (LDLBG-LBA) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 107 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular SU-DHL-10 probada (LDLBG-BCG) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 108 ilustra la sinergia observada en determinadas líneas celulares cuando se combinan el inhibidor de BTK de Fórmula XVIII y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (venetoclax). Las líneas celulares probadas incluyen Maver-1 (linfoma de células B, del manto), SU-DHL-1 (LDLBG-LBA), Pfeiffer (linfoma folicular), SU-DHL-2 (LDLBG-LBA), TMD-8 (LDLBG-LBA), Raji (linfocitos B, linfoma de Burkitt) y Jeko (linfoma de linfocitos B, del manto). Las curvas de dosis-efecto para estas líneas celulares se proporcionan en la FIG. 109, la FIG. 110, la FIG. 111, la FIG. 112, la FIG. 113, la FIG. 114 y la FIG. 115.

La FIG. 109 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Maver-1 probada (linfoma de linfocitos B, del manto) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 110 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular SU-DHL-1 probada (LDLBG-LBA) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

La FIG. 111 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Pfeiffer probada (linfoma folicular) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

5 La FIG. 112 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular SU-DHL-2 probada (LDLBG-LBA) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

10 La FIG. 113 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular TMD-8 probada (LDLBG-LBA) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh.1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) ("Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

15 La FIG. 114 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Raji probada (linfocitos B, linfoma de Burkitt) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

20 La FIG. 115 ilustra las curvas de dosis-efecto obtenidas para la línea celular Jeko probada (linfoma de linfocitos B, del manto) utilizando una dosificación combinada del inhibidor de BTK de Fórmula XVIII ("Inh. 1") y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (" Inh.4 ") (venetoclax). El eje de ordenadas ("Efecto") se da en unidades de Fa (fracción afectada) y el eje de abscisas ("Dosis") se da en unidades lineales de μM .

Breve descripción de los listados de secuencias

La SEQ ID NO: 1 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.

25 La SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.

La SEQ ID NO: 3 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab.

La SEQ ID NO: 4 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab.

30 La SEQ ID NO: 5 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

La SEQ ID NO: 6 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

35 La SEQ ID NO: 7 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

La SEQ ID NO: 8 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

La SEQ ID NO: 9 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 veltuzumab.

40 La SEQ ID NO: 10 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 veltuzumab.

La SEQ ID NO: 11 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 tositumomab.

45 La SEQ ID NO: 12 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 tositumomab.

La SEQ ID NO: 13 es la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ibritumomab.

La SEQ ID NO: 14 es la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ibritumomab.

5 Descripción detallada de la invención

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Además, se proporcionan en el presente documento definiciones en relación con algunas realizaciones de la invención.

10 Las expresiones "coadministración" y "administrado en combinación con" como se usan en el presente documento, incluyen la administración de dos o más principios farmacéuticos activos (en una realización preferida de la presente invención, por ejemplo, al menos un inhibidor de BCL-2 y al menos un inhibidor de BTK) a un sujeto de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en distintos momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes dos o más agentes. Se prefiere la administración simultánea en composiciones separadas y la administración en una composición en la que estén presentes ambos agentes. Los términos "simultáneo" y "concurrente" se utilizan en el presente documento como sinónimos.

20 La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o combinación de compuestos como se describe en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista, que incluye el tratamiento de enfermedades. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del sujeto y de la enfermedad que se esté tratando (por ejemplo, el peso, la edad y género del sujeto), la gravedad de la patología, la forma de administración, lo que puede determinar fácilmente el experto en la materia. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, (por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular). La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, de la pauta posológica a seguir, de si el compuesto se administra en combinación con otros compuestos, del momento de la administración, del tejido al que se administra y del sistema de suministro físico en el que se transporta el compuesto.

30 Un "efecto terapéutico" como se usa la expresión en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe en el presente documento. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la evolución de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales obtenidas de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia. Pueden formarse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico. Los ejemplos específicos incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En realizaciones seleccionadas, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

50 "Transportador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretenden incluir todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y principios inertes. En la técnica se conoce bien el uso de tales transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables para principios farmacéuticos activos. Salvo en la medida en que cualquier transportador farmacéuticamente aceptable o excipiente farmacéuticamente aceptable convencional sea incompatible con el principio farmacéutico activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. A las composiciones y usos descritos también pueden incorporarse principios farmacéuticos activos adicionales, tal como otros fármacos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ojiva" o la expresión "grupo de ojiva" se refieren a un grupo funcional presente en un compuesto para su uso en la presente invención en donde el grupo funcional es capaz de unirse de covalentemente a un resto de aminoácido (tal como cisteína, lisina, histidina, u otros restos capaces de ser modificados covalentemente) presentes en el bolsillo de unión de la proteína diana, inhibiendo así irreversiblemente a la proteína.

La expresión "*in vivo*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

La expresión "*in vitro*" se refiere a un acontecimiento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas y también pueden incluir un ensayo sin células en el que no se emplean células intactas.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras químicas representadas en el presente documento pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbonos enriquecidos con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando en el presente documento se utilizan intervalos para describir, por ejemplo, propiedades físicas o químicas, tales como peso molecular o fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el mismo. El uso del término "aproximadamente" cuando se hace referencia a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental) y, por tanto, el número o intervalo numérico puede variar. La variación es normalmente del 0 % al 15 %, preferentemente del 0 % al 10 %, más preferentemente del 0 % al 5 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprenden", o "que tiene" o "que incluye") incluye las realizaciones, tales como, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, método o procedimiento que "consiste en" o "consiste esencialmente en" las características descritas.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, hasta, e incluido, 10 átomos de carbono, aunque la definición también pretende cubrir la aparición del término "alquilo" donde no se designa específicamente ningún intervalo numérico. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación alguna, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. El resto alquilo puede unirse al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (Pr), 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y 3-metilhexilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente heteroalquilo, alquilenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$ en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilarilo" se refiere a un radical $-(\text{alquil})\text{arilo}$ en donde el arilo y el alquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

"Alquilhetearilo" se refiere a un radical $-(\text{alquil})\text{hetarilo}$ en donde el hetarilo y el alquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

"Alquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquil})\text{heterociclilo}$ en donde el alquilo y el heterocicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heterocicloalquilo y alquilo respectivamente.

Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, tanto saturado como insaturado, puede ser una cadena ramificada, lineal o cíclica.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, hasta 10 átomos de carbono inclusive. El resto alquenilo puede unirse al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo y penta-1,4-dienilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquenil)cicloalquilo en donde el alquenilo y el cicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquenilo y cicloalquilo respectivamente.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, hasta 10 átomos de carbono inclusive. El alquinilo puede unirse al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinil-cicloalquilo" se refiere a un radical -(alquinil)cicloalquilo en donde el alquinilo y el cicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para alquinilo y cicloalquilo respectivamente.

"Carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.

"Carboxilo" se refiere a un radical -(C=O)OH.

"Ciano" se refiere a un radical -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir cicloalquilo C₃-C₁₀). Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir de 3 átomos de carbono, hasta 10 átomos de carbono inclusive. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, a los siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, clododecilo y norbornilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquil-alquenilo" se refiere a un radical -(cicloalquil)alquenilo en donde el cicloalquilo y el alquenilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para cicloalquilo y alquenilo, respectivamente.

"Cicloalquil-heterocicloalquilo" se refiere a un radical $-(\text{cicloalquil})\text{heterocicloalquilo}$ en donde el cicloalquilo y el heterocicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

- 5 "Cicloalquil-heteroarilo" se refiere a un radical $-(\text{cicloalquil})\text{heteroarilo}$ en donde el cicloalquilo y el heteroarilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para cicloalquilo y heteroarilo, respectivamente.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $-\text{O}-\text{alquilo}$, que incluye de 1 a 8 átomos de carbono de configuración cíclica lineal, ramificada y combinaciones de los mismos unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que contienen de uno a seis carbonos.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, $-\text{O}-(\text{alquilo sustituido})$). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula (alcoxi) $(\text{C}=\text{O})-$ unido a través del carbono carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por tanto, un grupo alcoxycarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo. "Alcoxycarbonilo inferior" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo en el que el grupo alcoxi es un grupo alcoxi inferior.

La expresión "alcoxycarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ en donde el grupo está unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el resto alquilo de un grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Acilo" se refiere a los grupos (alquil)- $\text{C}(\text{O})-$, (aril)- $\text{C}(\text{O})-$, (heteroaril)- $\text{C}(\text{O})-$, (heteroalquil)- $\text{C}(\text{O})-$ y (heterocicloalquil)- $\text{C}(\text{O})-$, en donde el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos de heteroarilo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el resto alquilo, arilo o heteroarilo del grupo acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que are independientemente alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aciloxi" se refiere a un radical $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ en donde "R" es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son como se describen en el presente documento. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos de heteroarilo o cadena contribuyen al número total de átomos de cadena o anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, la "R" de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilano, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (en donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $\text{PO}_3(\text{R}^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Amino" o "amina" se refiere a un grupo radical $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o

heteroarilalquilo, a menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva. Cuando un grupo $-N(R^a)_2$ tiene dos sustituyentes R^a distintos de hidrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, se pretende que $-N(R^a)_2$ incluya, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $-NHR^d$ y NR^dR^d cada uno como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico.

"Amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula $-C(O)N(R)_2$ o $-NHC(O)R$, en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono), cada uno de cuyos restos puede estar opcionalmente sustituido. El R_2 de $-N(R)_2$ de la amida puede tomarse opcionalmente junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente mediante uno o más de los sustituyentes como se describe en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a un compuesto de Fórmula (I), formando de este modo un profármaco. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar tales amidas son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes seminales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999.

"Aromático" o "arilo" o "Ar" se refiere a un radical aromático con seis a diez átomos en el anillo (por ejemplo, aromático C_6-C_{10} o arilo C_6-C_{10}) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "6 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "6 a 10 átomos en el anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, hasta e incluyendo 10 átomos en el anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un radical (aril)alquil- en donde el arilo y el alquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para arilo y alquilo respectivamente.

"Ester" se refiere a un radical químico de fórmula $-COOR$, en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono). Los procedimientos y grupos específicos para hacer ésteres son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes seminales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1-fluorometil-2-fluoroetilo. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

5 "Halo", "haluro" o, como alternativa, "halógeno" pretende indicar flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los cuales el halo es flúor.

10 "Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" se refieren a radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos y que tienen uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede darse un intervalo numérico, por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₄ que se refiere a la longitud de la cadena en total, que en este ejemplo es de 4 átomos de longitud. Un grupo heteroalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son:

15 alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxí, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en donde t es 1 o 2), -S(O)_tN(R^a)₂ (en donde t es 1 o 2) o PO₃(R^a)₂, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Heteroalquilarilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)arilo en donde el heteroalquilo y el arilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y arilo, respectivamente.

25 "Heteroalquilheteroarilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)heteroarilo en donde el heteroalquilo y el heteroarilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heteroarilo, respectivamente.

"Heteroalquilheterocicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)heterocicloalquilo en donde el heteroalquilo y el heterocicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

30 "Heteroalquilocicloalquilo" se refiere a un radical -(heteroalquil)cicloalquilo en donde el heteroalquilo y el cicloalquilo son como se desvelan en el presente documento y que están opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para heteroalquilo y cicloalquilo, respectivamente.

"Heteroarilo" o "heteroaromático" o "HetAr" se refiere a un radical aromático de 5 a 18 miembros (por ejemplo, heteroarilo C₅-C₁₃) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, trícíclico o tetracíclico. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heteroarilo puede constar de 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, que incluye hasta 18 átomos en el anillo. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienil(benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-

d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tienofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes óxido (-O-), tales como, por ejemplo, N-óxidos de piridinilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un resto que tiene un resto arilo, como se describe en el presente documento, conectado a un resto alquilenilo, como se describe en el presente documento, en donde la conexión con el resto de la molécula es a través del grupo alquilenilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "3 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, por ejemplo, "3 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede constar de 3 átomos en el anillo, 4 átomos en el anillo, que incluye hasta 18 átomos en el anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo está total o parcialmente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que independientemente son: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en donde t es 1 o 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en donde t es 1 o 2) o $PO_3(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que un anillo no aromático, generalmente con 3 a 7 átomos de anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, generalmente con 3 a 7 átomos de anillo, opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno y no es aromático.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que los átomos están dispuestos en el espacio, es decir, tienen una configuración estereoquímica diferente. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica donde sea adecuado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) en la que pueden rotar el plano de luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden producir enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas pretenden incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de productos intermedios. Pueden prepararse (R) y (S)-isómeros ópticamente activos usando sintones quirales (quirones) o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en

el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos *E* y *Z*.

La "pureza enantiomérica" como se usa en el presente documento se refiere a las cantidades relativas, expresadas como un porcentaje, de la presencia de un enantiómero específico en relación con el otro enantiómero. Por ejemplo, si un compuesto, que potencialmente puede tener una configuración isomérica (*R*) o (*S*), está presente como una mezcla racémica, la pureza enantiomérica es de aproximadamente 50 % con respecto al isómero (*R*) o (*S*). Si ese compuesto tiene una forma isomérica predominante sobre la otra, por ejemplo, (*S*) al 80 % y (*R*) al 20 %, la pureza enantiomérica del compuesto con respecto a la forma isomérica (*S*) es 80 %. La pureza enantiomérica de un compuesto se puede determinar de varias maneras conocidas en la técnica, que incluye cromatografía con soporte quiral, medición polarimétrica de la rotación de luz polarizada, espectroscopía de resonancia magnética nuclear usando reactivos de desplazamiento quiral que incluyen complejos quirales que contienen lantánidos o el alcohol Pirkle, o derivatización de un compuesto usando un compuesto quiral como el ácido de Mosher seguido de cromatografía o espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

"Resto" se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Las fracciones químicas a menudo se reconocen como entidades químicas embebidas en una molécula o anexas a una molécula.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomería. La "tautomería" es una forma de isomerización e incluye tautomería prototrópica o de desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o "tautomerización por desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace simple por un enlace doble adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de la tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-fenol es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

Las expresiones "enriquecido enantioméricamente", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usan en el presente documento, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, mayor que 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enriquecida enantioméricamente del enantiómero (*S*), significa una preparación del compuesto que tiene más del 50 % en peso del enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*), tal como al menos 75 % en peso, tal como de al menos el 80 % en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser significativamente superior al 80 % en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente enriquecida enantioméricamente", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos 85 % en peso de un enantiómero con respecto a otro enantiómero, tal como al menos 90 % en peso, tal como de al menos el 95 % en peso.

En realizaciones preferidas, la composición enriquecida enantioméricamente tiene una mayor potencia con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros pueden aislarse de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión (HPLC por las siglas del inglés *high pressure liquid chromatography*) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York (1981); E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1994).

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en condiciones de reacción seleccionadas, se escinde del material de partida, promoviendo así la reacción en un sitio específico. Como ejemplos de dichos grupos, a menos que se indique otra cosa, incluye átomos de halógeno y grupos mesiloxi, *p*-nitrobenzensulfoniloxi y tosilo.

"Grupo protector" pretende referirse un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se puede llevar a cabo de forma selectiva en otro sitio reactivo desprotegido y el grupo se puede retirar fácilmente después de finalizar la reacción selectiva. Se desvelan una variedad de grupos protectores, por ejemplo, en T. H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

"Sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede haber unido uno o más restos adicionales seleccionados individual e independientemente entre, por ejemplo, acilo, alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, carbohidrato, carbonato, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, oxo, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfínilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfoxilo, sulfonato, urea y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituídos, y derivados protegidos de los mismos. Los propios sustituyentes pueden sustituirse, por ejemplo, un sustituyente de cicloalquilo puede tener propiamente un sustituyente de haluro en uno o más de sus carbonos del anillo.

"Sulfanilo" se refiere a grupos que incluyen -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfínilo" se refiere a grupos que incluyen -S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonilo" se refiere a grupos que incluyen -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

"Sulfonamido" o "sulfonamido" se refiere a un radical -S(=O)₂-NRR, en donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono). Los grupos R en -NRR del radical -S(=O)₂-NRR pueden tomarse junto con el nitrógeno al que está unido para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Un grupo sulfonamido está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical -S(=O)₂OH.

"Sulfonato" se refiere a un radical -S(=O)₂-OR, en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíclico (unido a través de un anillo de carbono). Un grupo sulfonato está opcionalmente sustituido en R mediante uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, respectivamente.

"Espiroalquilo" significa alquileo, ambos extremos están unidos al mismo átomo de carbono y está ejemplificado por espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅, espiroalquilo C₆, espiroalquilo C₇, espiroalquilo C₈ y espiroalquilo C₉. La expresión "espiroalquilo C₂-C₅", como se usa en el presente documento, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ y espiroalquilo C₅. La expresión "espiroalquilo C₂", como se usa en el presente documento, significa et-1,2-ileno, ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂. La expresión "espiroalquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1,3-ileno, ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂. La expresión "espiroalquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1,4-ileno, ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂. La expresión "espiroalquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa pent-1,5-ileno, ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂. La expresión "espiroalquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa hex-1,6-ileno, ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

"Espiroheteroalquilo" significa espiroalquilo que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH no reemplazados o reemplazados con N.

"Espiroheteroalqueno" significa espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH no reemplazados o reemplazados con N y también significa espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados con N.

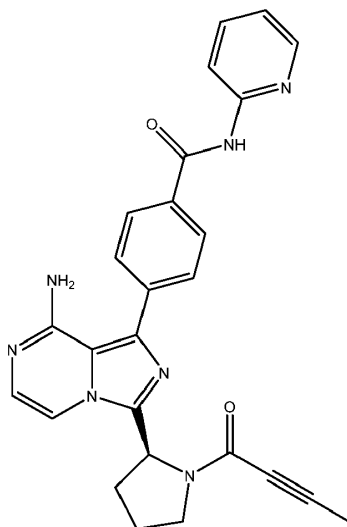
"Espirociclo" significa dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalqueno.

Para disipar cualquier duda, en el presente documento se pretende que los rasgos distintivos particulares (por ejemplo, números enteros, características, valores, usos, enfermedades, fórmulas, compuestos o grupos) descritos junto con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención debe entenderse como aplicable a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sea incompatible con los mismos. Por tanto, dichos rasgos distintivos pueden usarse cuando sea apropiado junto con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en el presente documento. Todos los rasgos distintivos desvelados en esta

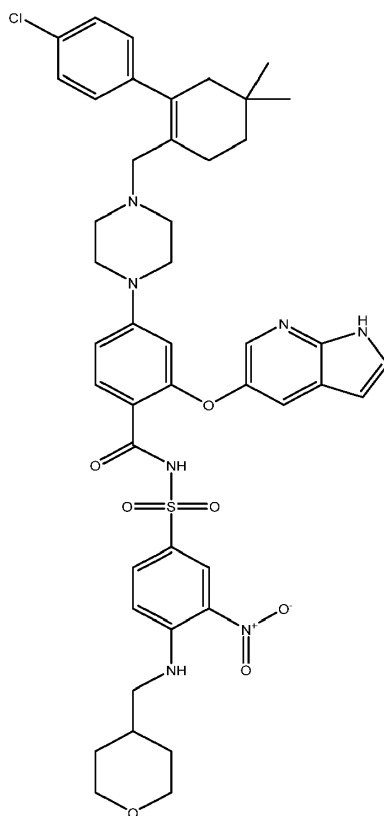
- 5 memoria descriptiva (incluyendo cualquiera de las reivindicaciones, resumen y dibujos adjuntos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso que se desvela de este modo, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunos de los rasgos distintivos y/o etapas se excluyan mutuamente. La invención no se limita a ningún detalle de las realizaciones anteriores. La invención se extiende a cualquier combinación novedosa o nueva, de las características que se desvelan en la presente memoria descriptiva (incluyendo cualesquier reivindicaciones adjuntas, resumen y dibujos) o a cualquier etapa novedosa o a cualquier combinación novedosa, de las etapas de cualquier método o proceso desvelado de este modo.

Coadministración de compuestos

- 10 Una realización de la invención es una combinación que comprende un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de linfoma de linfocitos B-2 (BCL-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de BTK es de fórmula:



y el inhibidor de BCL-2 es de fórmula:



Una realización de la invención es una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende una combinación de un inhibidor de BTK como se define anteriormente y un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento del cáncer. Otra realización es un kit que contiene un inhibidor de BTK como se define anteriormente y un inhibidor de BCL-2 como se define anteriormente, formulado en composiciones farmacéuticas separadas, que están formulados para la coadministración, para su uso en el tratamiento del cáncer.

La invención se refiere a las combinaciones, composiciones y kits anteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, en particular, un trastorno hiperproliferativo como la leucemia, el linfoma o un cáncer de tumor sólido en un sujeto. La composición farmacéutica que comprende la combinación y el kit, son ambos para su uso en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

En una realización preferida, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cánceres de mama, de pulmón, colorrectal, de tiroides, sarcoma óseo y de estómago.

En una realización, la leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

En una realización preferida, el linfoma es linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica de linfocitos B o linfoma de Burkitt.

El inhibidor de BTK es un compuesto de Fórmula XVIII.

En una realización, el inhibidor de BTK está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

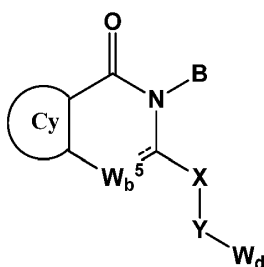
En una realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un mamífero, tal como un cánido, un felino o un equino.

Inhibidores de PI3K

Algunas realizaciones (por ejemplo, combinaciones, composiciones y/o kits) para su uso en la invención comprenden un inhibidor de PI3K. El inhibidor de PI3K puede ser cualquier inhibidor de PI3K conocido en la técnica. En particular, es uno de los inhibidores de PI3K descritos con más detalle en los siguientes párrafos. Preferentemente, es un inhibidor de PI3K seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K- γ , un inhibidor de PI3K- δ y un inhibidor de PI3K- ϵ . En una realización específica, es un inhibidor de PI3K- δ . En una realización preferida, es un compuesto de Fórmula

IX o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K, que se puede seleccionar preferentemente del grupo que consiste en un inhibidor de PI3K- γ , un inhibidor de PI3K- δ y un inhibidor de PI3K- γ,δ , es un compuesto seleccionado de las estructuras divulgadas en las Patentes de Estados Unidos N.º 8.193.182 y 8.569.323, y las publicaciones de solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0184568 A1, 2013/0344061 A1 y 2013/0267521 A1. En una realización preferida, el inhibidor de PI3K, el inhibidor de PI3K- γ , el inhibidor de PI3K- δ o el inhibidor de PI3K- γ,δ es un compuesto de Fórmula (I):



en donde:

Cy se selecciona entre arilo y heteroarilo sustituido con 0 o 1 apariciones de R^3 y 0, 1, 2 o 3 apariciones de R^5 ;

W_b se selecciona entre CR^8 , CHR^8 y N;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo y nitro;

B se selecciona entre hidrógeno, alquilo, amino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 apariciones de R^2 ;

cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, alcóxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea y carbonato;

X es $-(CH(R^9))_z-$;

Y se selecciona entre $-N(R^9)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^9)-$, $-C(=O)-N(R^9)-(CHR^9)-$, $-N(R^9)-S(=O)-$, $-S(=O)-N(R^9)-$, $S(=O)_2-N(R^9)-$, $-N(R^9)-C(=O)-N(R^9)$ y $-N(R^9)S(=O)_2-$;

z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

R^3 se selecciona entre alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfóxido, sulfona, sulfonamido, halo, ciano, arilo, heteroarilo, hidroxilo y nitro;

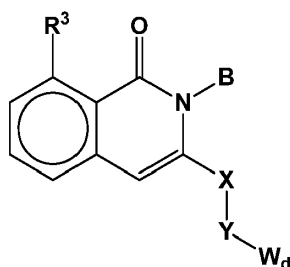
cada R^5 se selecciona independientemente entre alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, amido, amino, acilo, aciloxi, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo y nitro;

cada R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroalquilo; o dos apariciones adyacentes de R^9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 4 a 7 miembros;

W_d se selecciona entre heterociclilo, arilo, cicloalquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} , y

R^{10} , R^{11} , cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, heterocicloxilo, amido, amino, acilo, aciloxi, alcóxicarbonilo, sulfonamido, halo, ciano, hidroxilo, nitro, fosfato, urea, carbonato y $NR'R''$ en donde R' y R'' se toman junto con nitrógeno para formar un resto cíclico.

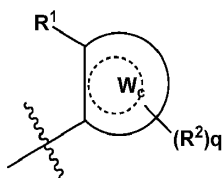
En una realización, el inhibidor de PI3K, inhibidor de PI3K- γ , inhibidor de PI3K- δ o inhibidor de PI3K- γ,δ es un compuesto de Fórmula (1-1):



Fórmula (I-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

B es un resto de Fórmula (II):



5

Fórmula (II);

W_c se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo;

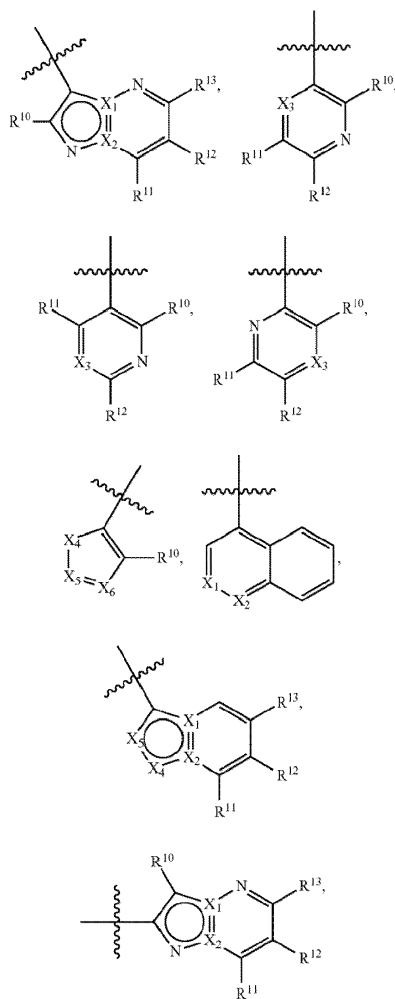
q es un número entero de 0, 1, 2, 3 o 4;

X se selecciona entre un enlace y $-(CH(R^9))_z-$;

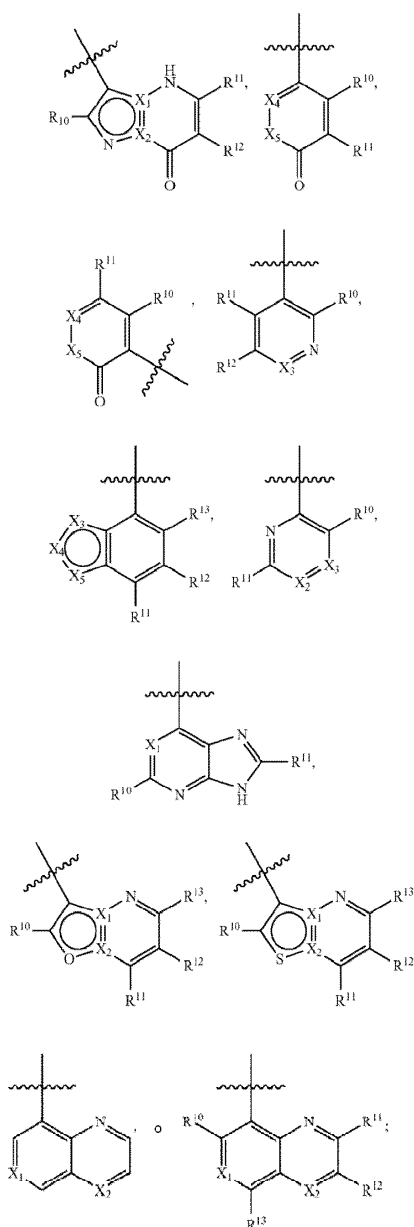
10 Y se selecciona entre un enlace, $-N(R^9)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)(CHR^9)_z-$, $-N(R^9)-C(=O)-$, $-N(R^9)-C(=O)NH-$ y $-N(R^9)C(R^9)_2-$;

z es un número entero de 1, 2, 3 o 4;

W_d es:



15



5

10

15

X₁, X₂ y X₃ cada uno de se selecciona independientemente entre C, CR¹³ y N; y X₄, X₅ y X₆ cada uno de se selecciona independientemente entre N, NH, CR¹³, S y O;

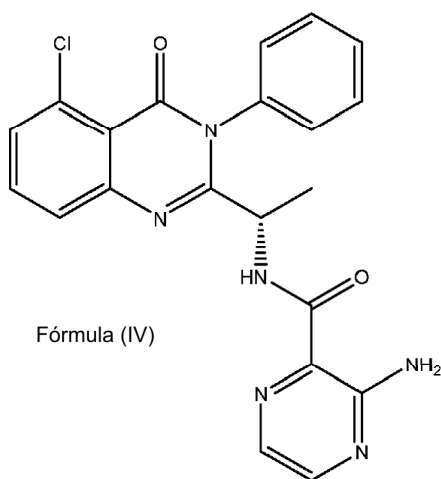
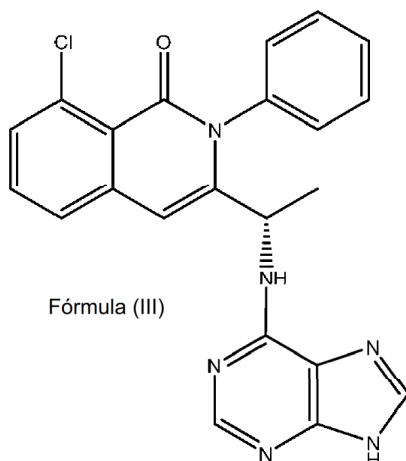
R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, amido, alcocarbonilo, sulfonamido, halo, ciano y nitro;

R² se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, amino, halo, ciano, hidroxí y nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, amido, amino, alcocarbonil sulfonamido, halo, ciano, hidroxí y nitro;

cada caso de R⁹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo y heterocicloalquilo; y R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en relación a la fórmula (I).

En una realización, el inhibidor de PI3K, inhibidor de PI3K-γ, inhibidor de PI3K-δ o inhibidor de PI3K-γ,δ es un compuesto de Fórmula (III) o Fórmula (IV):

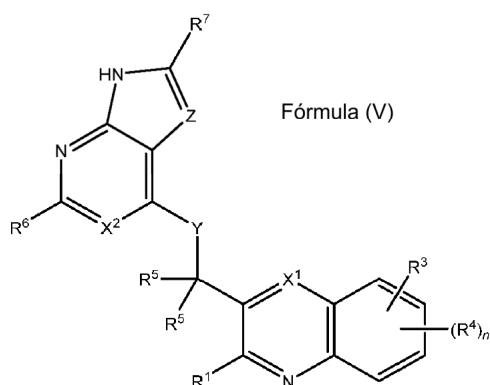


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización, el inhibidor de PI3K, inhibidor de PI3K- γ , inhibidor de PI3K- δ o inhibidor de PI3K- γ,δ es (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el inhibidor de PI3K, inhibidor de PI3K- γ , inhibidor de PI3K- δ o inhibidor de PI3K- γ,δ es (S)-3-amino-N-(1-(5-cloro-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil)pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, el inhibidor de PI3K o inhibidor de PI3K- δ es un compuesto seleccionado de las estructuras descritas en las Patentes U.S. n.º 8.193.199 y 8.586.739. En una realización, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K- δ es un compuesto de Fórmula (V):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

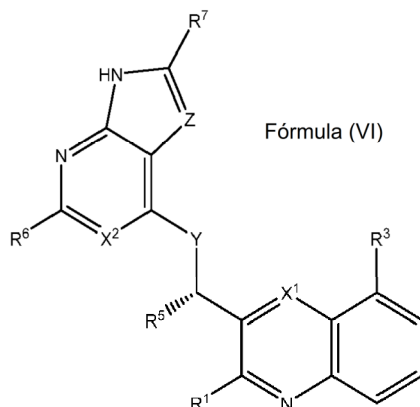
- X^1 es $C(R^9)$ o N;
 X^2 es $C(R^{10})$ o N;
 Y es $N(R^{11})$, O o S;
 5 Z es CR^8 o N;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado con enlaces directos o enlazados con oxígeno que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , NHC $_{1-4}$, N(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}) y haloalquilo C_{1-4} ;
 10 R^2 se selecciona entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $OS(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil $C_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^a$ alquil $C_{2-6}OR^a$; o R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-(alquil\ C_{1-3})heterocilo$, $-O(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-O(alquil\ C_{1-3})heterocilo$, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})heterocilo$, $-(alquil\ C_{1-3})fenilo$, $-O(alquil\ C_{1-3})fenilo$ y $-NR^a(alquil\ C_{1-3})fenilo$ todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-4} ;
 15 R^3 se selecciona entre H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil $C_{2-6}OR^a$, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
 20 R^4 se selecciona, independientemente, en cada caso, entre halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} , Nhalquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}) y haloalquilo C_{1-4} ;
 25 R^5 es, independientemente, en cada caso, seleccionado de H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-4} , NH_2 , Nhalquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}); o ambos grupos R^5 forman juntos un espiroalquilo C_{3-6} sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-4} , NH_2 , Nhalquilo C_{1-4} y N(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4});
 30 R^6 se selecciona entre H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ y $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
 35 R^7 se selecciona entre H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ y $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$;
 40 R^8 se selecciona entre H, haloalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I, OR^a , NR^aR^a , alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , Br, Cl, F, I y alquilo C_{1-6} ;
 45 R^9 se selecciona entre H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil $C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo se sustituyen adicionalmente por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil $C_{2-6}OR^a$; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^a$ alquil $C_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^a$ alquil $C_{2-6}OR^a$;
 50 R^{10} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ y $S(=O)_2NR^aR^a$;
 55 R^{10} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ y $S(=O)_2NR^aR^a$;
 60 R^{10} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ y $S(=O)_2NR^aR^a$;
 65 R^{10} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ y $S(=O)_2NR^aR^a$;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R^a es independientemente, en cada ocasión, H o R^b; y

R^b es independientemente, en cada ocasión, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -Nhalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (VI):



Fórmula (VI)

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ es C(R⁹) o N;

X² es C(R¹⁰) o N;

Y es N(R¹¹), O o S;

Z es CR⁸ o N;

R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado con enlaces directos o enlazados con oxígeno que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, Nhalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a y -NR^aalquil C₂₋₆OR^a; o R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -(alquil C₁₋₃)heterociclo, -O(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquil C₁₋₃)heterociclo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heterociclo, -(alquil C₁₋₃)fenilo, -O(alquil C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquil C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C(=O)NR^aR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, Nhalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, Nhalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄);

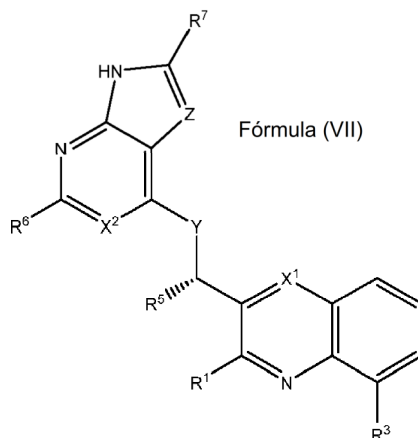
R⁶ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁷ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^aS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R⁸ se selecciona entre H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

- R^9 se selecciona entre H, halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}OR^a$, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo se sustituyen adicionalmente por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}OR^a$; o R^9 es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalquil\ C_{2-6}OR^a$;
- R^{10} es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , ciano, nitro, CO_2R^a , $C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)R^b$, $S(=O)_2R^b$ o $S(=O)_2NR^aR^a$; R^{11} es H o alquilo C_{1-4} ;
- R^a es independientemente, en cada ocasión, H o R^b ; y
- R^b es independientemente, en cada ocasión, fenilo, bencilo o alquilo C_{1-6} , estando el fenilo, bencilo y alquilo C_{1-6} sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , $-Oalquilo\ C_{1-4}$, $-NH_2$, $-NHalquilo\ C_{1-4}$, $-N(alquil\ C_{1-4})(alquilo\ C_{1-4})$.

En otra realización, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K- δ es un compuesto de Fórmula (VII):

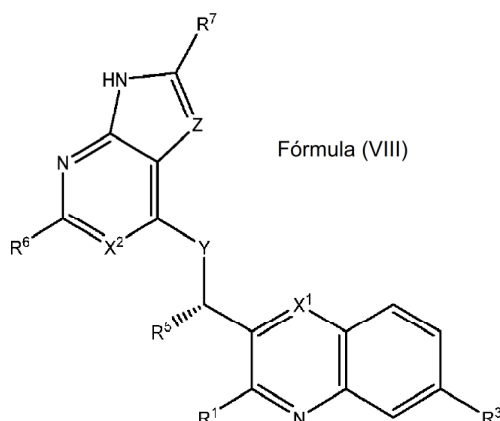


o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- X^1 es $C(R^9)$ o N;
- X^2 es $C(R^{10})$ o N;
- Y es $N(R^{11})$, O o S;
- Z es CR^8 o N;
- R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado con enlaces directos o enlazados con oxígeno que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R^2 , y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C_{1-4} , $Oalquilo\ C_{1-4}$, $Ohaloalquilo\ C_{1-4}$, $NHalquilo\ C_{1-4}$, $N(alquil\ C_{1-4})(alquilo\ C_{1-4})$ y haloalquilo C_{1-4} ;
- R^2 se selecciona entre halo, haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$, $-Oalquil\ C_{2-6}OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^a$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aalquil\ C_{2-6}NR^aR^a$ y $-NR^aalquil\ C_{2-6}OR^a$; o R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, $-(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-(alquil\ C_{1-3})heterociclo$, $-O(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-O(alquil\ C_{1-3})heterociclo$, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})heteroarilo$, $-NR^a(alquil\ C_{1-3})heterociclo$, $-(alquil\ C_{1-3})fenilo$, $-O(alquil\ C_{1-3})fenilo$ y $-NR^a(alquil\ C_{1-3})fenilo$ todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

- entre haloalquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;
- R³ se selecciona entre H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR¹, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;
- R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, N(Halquilo C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, N(Halquilo C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄);
- R⁶ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^aS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;
- R⁷ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^aS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;
- R⁸ se selecciona entre H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;
- R⁹ se selecciona entre H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo se sustituyen adicionalmente por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a y -NR^aalquil C₂₋₆OR^a;
- R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -S(=O)R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a;
- R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;
- R^a es independientemente, en cada ocasión, H o R^b; y
- R^b es independientemente, en cada ocasión, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -N(Halquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (VIII):



o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^1 es C(R⁹) o N;

X^2 es C(R¹⁰) o N;

5 Y es N(R¹¹), O o S;

Z es CR⁸ o N;

R^1 es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado con enlaces directos o enlazados con oxígeno que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, Nhaloalquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄;

R^2 se selecciona entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a y -NR^aalquil C₂₋₆OR^a; o R^2 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo, heterociclo, -(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -(alquil C₁₋₃)heterocilo, -O(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -O(alquil C₁₋₃)heterocilo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heteroarilo, -NR^a(alquil C₁₋₃)heterocilo, -(alquil C₁₋₃)fenilo, -O(alquil C₁₋₃)fenilo y -NR^a(alquil C₁₋₃)fenilo todos los cuales están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₄;

R^3 se selecciona entre H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterocilo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R^5 es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, Nhaloalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, Nhaloalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄);

R^6 se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R^7 se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;

R^8 se selecciona entre H, haloalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, OR^a, NR^aR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterocilo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆;

R^9 se selecciona entre H, halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo se sustituyen adicionalmente por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -

- 5 C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a; o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a y -NR^aalquil C₂₋₆OR^a;
- 10 R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a;
- 15 R¹¹ es H o alquilo C₁₋₄;
R^a es independientemente, en cada ocasión, H o R^b; y
R^b es independientemente, en cada ocasión, fenilo, bencilo o alquilo C₁₋₆, estando el fenilo, bencilo y alquilo C₁₋₆ sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).
- 20 Las realizaciones preferidas en relación con los compuestos de fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) y fórmula (III) son como siguen a continuación.
- En una realización preferida, X¹ es C(R⁹). En una realización preferida adicional, X¹ es C(R⁹) y X² es N. En una realización más, X¹ es C(R⁹) y X² es C(R¹⁰).
- 25 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es fenilo sustituido con 0 o 1 sustituyentes R², y el fenilo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄.
- En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es fenilo.
- 30 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es fenilo sustituido con R², y el fenilo está adicionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄.
- En otra realización, en una realización específica, R¹ se selecciona entre 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo.
- En otra realización específica, R¹ es fenoxi.
- 35 En otra realización específica, R¹ es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado con enlaces directos o enlazados con oxígeno que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄.
- 40 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es un anillo monocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 sustituyentes R², y el anillo está sustituido adicionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄.
- 45 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es un anillo monocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde el anillo está sustituido con 0 o 1 R² sustituyentes, y el anillo adicionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) y haloalquilo C₁₋₄.
- 50 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ es un anillo monocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S.

En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹ se selecciona entre piridilo y pirimidinilo.

En una realización específica adicional, R³ se selecciona entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

10 En otra realización específica, R³ es H.

En otra realización específica, R³ se selecciona entre F, Cl, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo están adicionalmente sustituidos por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I y alquilo C₁₋₆.

15 En una realización adicional, R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o ambos grupos R⁵ forman juntos un espiroalquilo C₃₋₆ sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R⁵ es H.

20 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, un R⁵ es S-metilo, el otro es H.

En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, al menos un R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, OH, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₃, Oalquilo C₁₋₄, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄).

En una realización preferida, R⁶ es H.

25 En una realización preferida, R⁶ es F, Cl, ciano o nitro.

En una realización preferida, R⁷ es H.

En una realización preferida, R⁷ es F, Cl, ciano o nitro.

En una realización preferida, R⁸ se selecciona entre H, CF₃, alquilo C₁₋₃, Br, Cl y F.

En una realización preferida, R⁸ se selecciona entre H.

30 En una realización preferida, R⁸ se selecciona de CF₃, alquilo C₁₋₃, Br, Cl y F.

En una realización preferida, R⁹ es H.

35 En una realización preferida, R⁹ se selecciona entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterociclo se sustituyen adicionalmente por 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆OR^a.

45 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, o R⁹ es un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos seleccionados entre N, O y S, pero que no contenga más de un O o S, en donde los átomos de carbono disponibles del anillo están sustituidos con 0, 1 o 2 grupos oxo o tioxo, en donde el anillo está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes

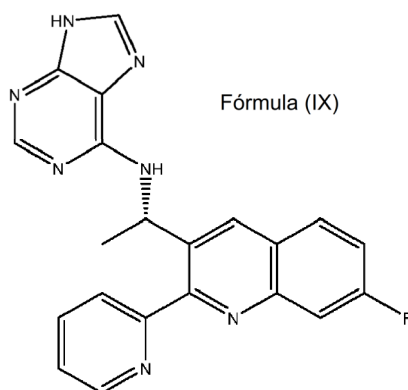
seleccionados entre halo, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a, -Oalquil C₂₋₆NR^aR^a, -Oalquil C₂₋₆OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^a, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aalquil C₂₋₆NR^aR^a y -NR^aalquil C₂₋₆OR^a.

En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹⁰ es H.

En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹⁰ es ciano, nitro, CO₂R^a, C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, S(=O)₂R^b, S(=O)₂R^b o S(=O)₂NR^aR^a.

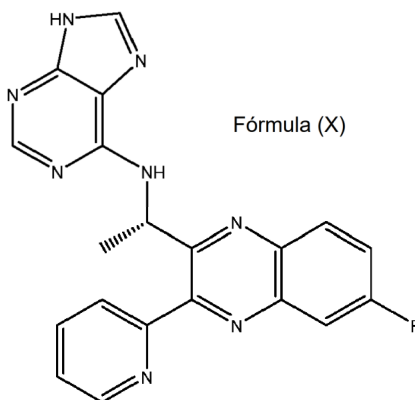
10 En otra realización, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R¹¹ es H.

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de PI3K-δ, que es un compuesto de Fórmula (IX):



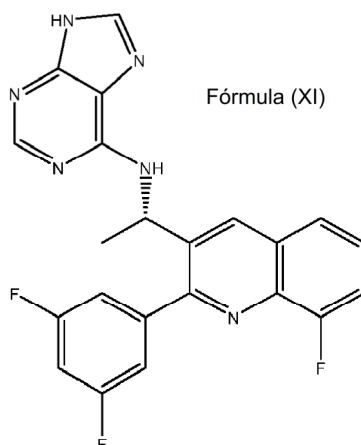
que es (S)-N-(1-(7-fluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (X):



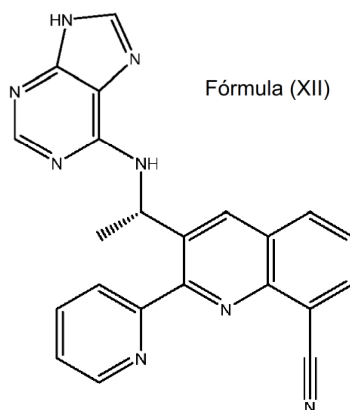
que es (S)-N-(1-(6-fluoro-3-(piridin-2-il)quinoxalin-2-il)etil)-9H-purin-6-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (XI):



que es (S)-N-(1-(2-(3,5-difluorofenil)-8-fluoroquinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

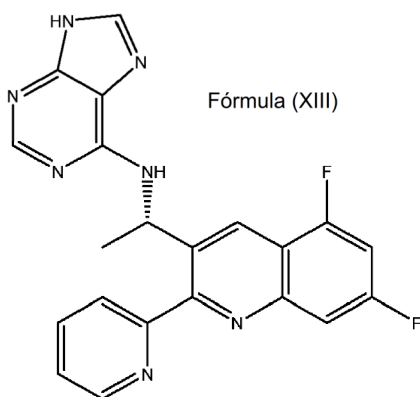
En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (XII):



5

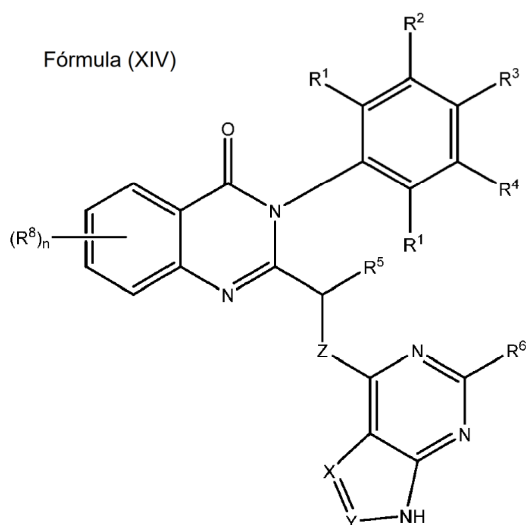
que es s (S)-3-(1-((9H-purin-6-il)amino)etil)-2-(piridin-2-il)quinolin-8-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (XIII):



10 que es (S)-N-(1-(5,7-difluoro-2-(piridin-2-il)quinolin-3-il)etil)-9H-purin-6-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

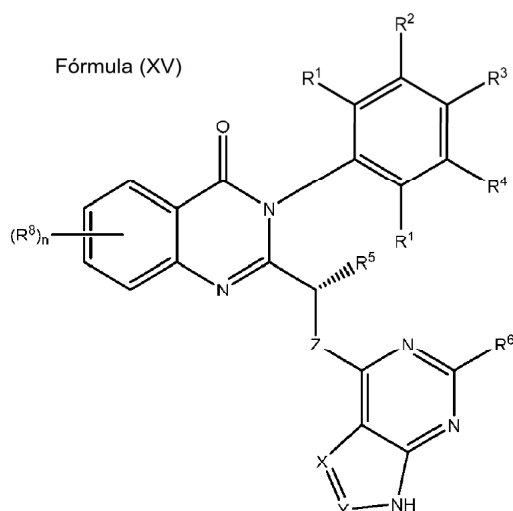
En una realización, el inhibidor de PI3K o inhibidor de PI3K-δ es un compuesto seleccionado de las estructuras descritas en las Patentes U.S. n.º 7.932.260 y 8.207.153. En una realización, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un compuesto de Fórmula (XIV):



en donde

- X e Y, independientemente, son N o CH;
 Z es N-R⁷ u O;
 5 R¹ son el mismo y son hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;
 R² y R³, independientemente, son hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;
 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo, OR^a, CN, alquilino C₂₋₆, C(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, heterocicloalquilo C₃₋₆, alquilen C₁₋₃heterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₁₋₃OR^a, Oalquilen C₁₋₃NR^aR^b, Oalquilen C₁₋₃cicloalquilo C₃₋₆, Oheterocicloalquilo C₃₋₆, Oalquilen C₁₋₃C≡CH y Oalquilen C₁₋₃C(=O)NR^aR^b;
 10 R⁵ es alquilo C₁₋₃, CH₂CF₃, fenilo, CH₂C≡CH, alquilen C₁₋₃OR^c, alquilen C₁₋₄NR^aR^b o alquilen C₁₋₄NHC(=O)OR^a,
 R⁶ es hidrógeno, halo o NR^aR^b;
 R⁷ es hidrógeno o R⁵ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo saturado de cinco o seis miembros;
 15 R⁸ es alquilo C₁₋₃, halo, CF₃ o CH₂heterocicloalquilo C₃₋₆;
 n es 0, 1 o 2;
 R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o CH₂C₆H₅;
 R^b es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y
 R^c es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halo,
 20 en donde cuando los grupos R¹ son diferentes de hidrógeno, R² y R⁴ son los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K-δ es un enantiómero de Fórmula (XIV), como se muestra en la Fórmula (XV):



en donde X, Y, Z, R¹ a través de R⁸, R^a, R^b, R^c y n son como se han definido anteriormente para la Fórmula (XIV).

Las realizaciones en relación con los compuestos de Fórmula (XIV) y Fórmula (XV) son como siguen a continuación.

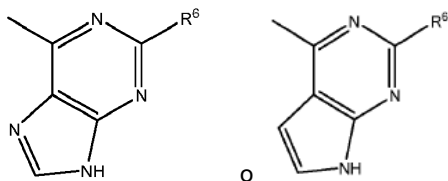
En diversas realizaciones que exhiben una potencia aumentada en relación con otros compuestos, R⁸ es alquilo C₁₋₃, F, Cl o CF₃. Como alternativa, en dichas realizaciones, n es 0 (tal que no haya sustituyente R⁸). En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4.

En otras realizaciones que exhiben tal potencia aumentada, X e Y, independientemente, son N o CH. En una realización adicional que exhibe una mayor potencia, X es N e Y es CH. Como alternativa, X e Y también pueden ser ambos CH. En otras realizaciones que exhiben una mayor potencia, R⁶ es hidrógeno, halo o NH₂.

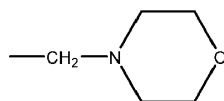
Inesperadamente, la potencia contra PI3K-δ se conserva cuando R¹ es el mismo. En las Fórmulas estructurales (XIV) y (XV), R² y R⁴ pueden diferir siempre que R¹ sea H. Cuando R¹ es H, se permite inesperadamente la rotación libre alrededor del enlace que conecta el sustituyente del anillo de fenilo con el anillo de quinazolina, y los compuestos, ventajosamente, no exhiben atropisomería (es decir, se evita la formación de múltiples diastereómeros). Como alternativa, R² y R⁴ pueden ser los mismos, de manera que los compuestos, ventajosamente, no exhiben atropisomería.

Como se usa con respecto a la Fórmula (XIV) y la Fórmula (XV), el término "alquilo" se define como grupos hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal y ramificada. Las expresiones "alquileo C₁₋₃" y "alquileo C₁₋₄" se definen como grupos hidrocarburo que contienen el número indicado de átomos de carbono y uno menos de hidrógeno que el grupo alquilo correspondiente. La expresión "alquinilo C₂₋₆" se define como un grupo hidrocarburo que contiene el número indicado de átomos de carbono y un triple enlace carbono-carbono. La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" se define como un grupo hidrocarburo cíclico que contiene el número indicado de átomos de carbono. La expresión "heterocicloalquilo C₂₋₆" se define de manera similar como cicloalquilo excepto que el anillo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NR^a y S. El término "halo" se define como flúor, bromo, cloro y yodo.

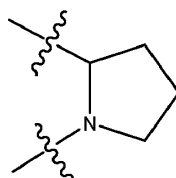
En realizaciones preferidas, Z es N-R⁷ y el sistema de anillo bicíclico que contiene X e Y es:



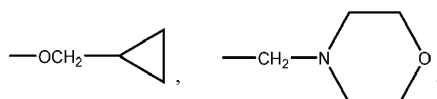
En otras realizaciones preferidas, R¹ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, o

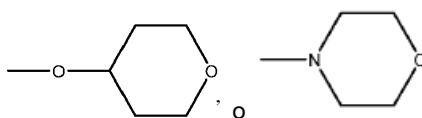


y R² es hidrógeno, metilo, cloro o flúor; R³ es hidrógeno o flúor; R⁶ es NH₂, hidrógeno o flúor; R⁷ es hidrógeno o R⁵ y R⁷ se toman juntos para formar



R⁸ es metilo, trifluorometilo, cloro o flúor; R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, OH, OCH₃, OCH₂C≡CH, O(CH₂)₂N(CH₃)₂, C(=O)CH₃, C=CH, CN, C(=O)NH₂, OCH₂C(=O)NH₂, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂N(CH₃)₂,



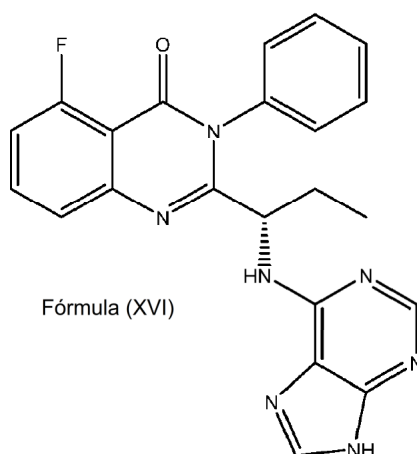


y R^5 es metilo, etilo, propilo, fenilo, CH_2OH , $CH_2OCH_2C_6H_5$, CH_2CF_3 , $CH_2OC(CH_3)_3$, $CH_2C\equiv CH$, $(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(=O)OCH_2C_6H_5$ o $(CH_2)_4NHC(=O)OCH_2C_6H_5$; R^6 es hidrógeno, metilo, flúor o bromo; y n es 0 o 1. Preferentemente, R^6 es hidrógeno.

- 5 En realizaciones preferidas que exhiben tal potencia aumentada, n es 0 o 1; R^8 (si n es 1) es alquilo C_{1-3} , F, Cl o CF_3 ; R^6 es hidrógeno; X es N e Y es CH o X e Y son ambos CH; Z es NH; R^1 son el mismo y son hidrógeno, halo o alquilo C_{1-3} ; y R^2 y R^3 , independientemente, son hidrógeno, halo o alquilo C_{1-3} . Preferentemente, R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

En una realización preferida, el inhibidor de PI3K o el inhibidor de PI3K- δ es idelalisib, también conocida como GS-1101 o CAL-101, con el nombre químico de (S)-2-((1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-5-fluoro-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona

10 y la estructura mostrada en la Fórmula (XVI):



Fórmula (XVI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el PI3K o el inhibidor de PI3K- δ es 4(3H)-quinazolinona, 5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-5-fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-[(7H-purin-6-il)amino]propil]quinazolin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

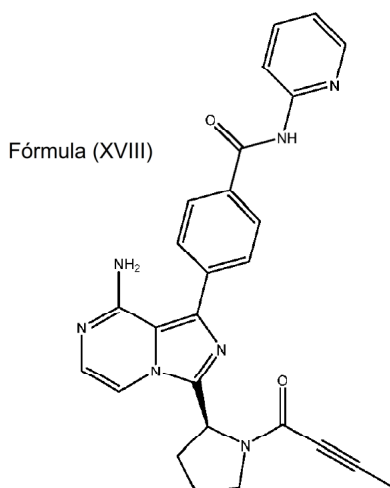
15

En una realización, el inhibidor de PI3K- δ es GS-9901. Otros inhibidores de PI3K adecuados para su uso en la combinación descrita con un inhibidor de BTK también incluyen, los descritos en, por ejemplo, la Patente U.S. n.º 8.193.182 y la Solicitud Publicada n.º 2013/0267521; 2013/0053362; 2013/0029984; 2013/0029982; 2012/0184568; y 2012/0059000.

20 Inhibidores de BTK

Las combinaciones, composiciones y/o kits para usar en la invención comprenden un inhibidor BTK. El inhibidor BTK es un compuesto de Fórmula XVIII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El inhibidor BTK es un compuesto de Fórmula (XVIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en la publicación de solicitud de patente internacional N.º WO 2013/010868 y en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º US 2014/0155385 A1. En resumen, la Fórmula (XVIII) puede prepararse como sigue a continuación.

- 5 Se preparó (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-1-yl)-N-(piridin-2-yl)benzamida a partir de (S)-4-(8-Amino-3-(pirrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-1-yl)-N-(piridin-2-yl)benzamida y ácido 2-butinoico como sigue a continuación. A una solución de (S)-4-(8-Amino-3-(pirrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-1-yl)-N-(piridin-2-yl)benzamida (19,7 mg, 0,049 mmol), trietilamina (20 mg, 0,197 mmol, 0,027 ml) ácido 2-butinoico (4,12 mg, 0,049 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió HATU (18,75 mg, 0,049 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua secada sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se redujeron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (10,5 mg, 18,0 %).

Se preparó (S)-4-(8-amino-3-(pirrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-1-yl)-N-(piridin-2-yl)benzamida a partir de los siguientes compuestos intermedios.

- 15 (a). Se preparó clorhidrato de (3-cloropirazin-2-yl)metanamina como sigue a continuación. A una solución de 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (160 g, 1,147 mol) en ácido acético (1,5 l) se le añadió níquel Raney (suspensión al 50 % en agua, 70 g, 409 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0,4 MPa (4 bares de hidrógeno) a temperatura ambiente durante la noche. El níquel Raney se retiró por filtración sobre decalita y el filtrado se concentró a presión reducida y se coevaporó con tolueno. El sólido restante de color pardo se disolvió en acetato de etilo a 50 °C y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1,14 l) en 30 min. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida a 40 °C. El producto sólido de color pardo obtenido se disolvió en metanol a 60 °C. La mezcla se filtró y se concentró parcialmente, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (1000 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos formados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida a 40 °C para dar 153,5 g de clorhidrato de (3-cloropirazin-2-yl)metanamina en forma de un sólido de color pardo (74,4 %, contenido 77 %).

- (b). Se preparó 2-((3-cloropirazin-2-yl)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo como sigue a continuación. A una solución de HCl de (3-cloropirazin-2-yl)metanamina (9,57 g, 21,26 mmol, 40 % en peso) y Z-Pro-OH (5,3 g, 21,26 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió trietilamina (11,85 ml, 85 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de 15 min agitándose a 0 °C, se añadió HATU (8,49 g, 22,33 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución 0,1 M de HCl, NaHCO₃ al 5 %, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/4 v/v%) para dar 5 g de 2-((3-cloropirazin-2-yl)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (62,7 %).

- 35 (c). Se preparó 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo como sigue a continuación. Se disolvió 2-((3-cloropirazin-2-yl)metilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (20,94 mmol, 7,85 g) en acetonitrilo (75 ml), se añadió 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (62,8 mmol, 6,9 ml, 7,17 g) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadirse gota a gota POC₁₃ (84 mmol, 7,81 ml, 12,84 g) mientras que la temperatura se mantuvo en torno a los 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 60-65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hidróxido de amonio al 25 % en agua (250 ml) / hielo triturado (500 ml) para dar una suspensión amarilla (pH -8-9) que se agitó durante 15 min hasta que no hubo hielo en la suspensión. Se añadió acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se

combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar 7,5 g del producto en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/4 % v/v) para dar 6,6 g de 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (88 %).

(d). Se preparó 2-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo como sigue a continuación. Se añadió N-bromosuccinimida (24,69 mmol, 4,4 g) a una solución agitada de 2-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (24,94 mmol, 8,9 g) en DMF (145 ml). La reacción se agitó 3 h a ta. La mezcla se vertió (lentamente) en una mezcla agitada de agua (145 ml), acetato de etilo (145 ml) y salmuera (145 ml). Después, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo. La capa de agua se extrajo con 2x145 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3x300 ml de agua, 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano = 3/1 % v/v) para dar 8,95 g de 2-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (82,3 %).

(e). Se preparó 2-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo como sigue a continuación. Se suspendió 2-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (20,54 mmol, 8,95 g) en 2-propanol (113 ml) en un recipiente de presión. Se enfrió 2-propanol (50 ml) a -78 °C en un matraz pesado previamente (con tapón y barra de agitación) y se pasó gas amoníaco (646 mmol, 11 g) durante 15 minutos. La solución resultante se añadió a la suspensión en el recipiente a presión. El recipiente se cerró y se agitó a temperatura ambiente y se observó un ligero aumento de presión. Después, la suspensión se calentó a 110 °C, que dio como resultado un aumento de presión de 0,45 MPa (4,5 bar). La solución transparente se agitó a 110 °C, 0,45 MPa (4,5 bar) durante una noche. Después de 18 h. la presión se mantuvo a 0,4 MPa (4 bar). La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo y posteriormente se lavó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 7,35 g de 2-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (86 %).

Se preparó (S)-4-(8-amino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamida como sigue a continuación.

(a). Se preparó 2-(8-amino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo como sigue a continuación. Se suspendieron 2-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (0,237 mmol, 98,5 mg) y ácido 4-(piridin-2-il-aminocarbonil)bencenoborónico (0,260 mmol, 63,0 mg) en una mezcla de solución acuosa 2 N de carbonato potásico (2,37 mmol, 1,18 ml) y dioxano (2,96 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla, seguido de la adición de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (ii) (0,059 mmol, 47,8 mg). La mezcla de reacción se calentó durante 20 minutos a 140 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de una extracción con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto se purificó usando gel de sílice y diclorometano/metanol = 9/1 % v/v como eluyente para proporcionar 97,1 mg de 2-(8-amino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (77 %).

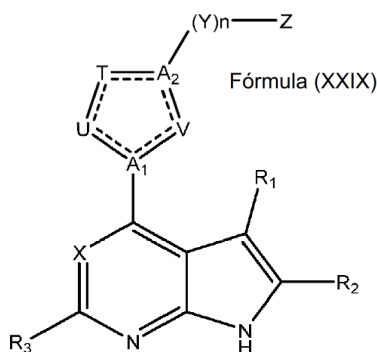
(b). Se preparó (S)-4-(8-amino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamida como sigue a continuación. A 2-(8-amino-1-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (0,146 mmol, 78 mg) se le añadió una solución al 33 % de ácido bromhídrico/ácido acético (1 1,26 mmol, 2 ml) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se neutralizó usando una solución 2 N de hidróxido sódico, y después se extrajo con diclorometano. la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 34 mg de (S)-4-(8-Amino-3-(pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (58 %).

En una realización preferida, el inhibidor de BTK es (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Inhibidores de JAK-2

En algunas realizaciones, las combinaciones, composiciones y kits para usar en la invención incluyen un inhibidor de JAK, por ejemplo un inhibidor de JAK-2. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son selectivos para JAK-2, en el sentido de que los compuestos se unen o interactúan con JAK-2 en concentraciones sustancialmente más bajas que las que se unen o interactúan con otros receptores JAK, incluido el receptor de JAK-3. En algunas realizaciones, los compuestos se unen al receptor JAK-3 a una constante de unión al menos aproximadamente 2 veces mayor en concentración, aproximadamente una concentración 3 veces más alta, aproximadamente una concentración 5 veces más alta, aproximadamente una concentración 10 veces más alta, aproximadamente una concentración 20 veces más alta, aproximadamente una concentración 30 veces más alta, aproximadamente una concentración 50 veces más alta, aproximadamente una concentración 100 veces más alta, aproximadamente una concentración 200 veces más alta, aproximadamente una concentración 300 veces mayor, o aproximadamente una concentración 500 veces mayor.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXIX):



que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A¹ y A² se seleccionan independientemente entre C y N;

5 T, U y V se seleccionan independientemente entre O, S, N, CR⁵ y NR⁶;

en donde el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V es aromático;

X es N o CR⁴;

10 Y es alquilenilo C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₈, (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileno C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heterocicloalquileno C₁₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heteroarileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileno C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₈, cicloalquileno, arileno, heterocicloalquileno o heteroarileno, está

15 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -D¹-D²-D³-D⁴;

20 Z es H, halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, =C-Rⁱ, =N-Rⁱ, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquil C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d, en donde dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquil C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d;

25 en donde cuando Z es H, n es 1;

30 en o el resto -(Y)_n-Z se toma junto con i) A² al que dicho resto se une, ii) R⁵ o R⁶ de T o V, y iii) el átomo de C o N al que dicho R⁵ o R⁶ de T o V está unido para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros condensado al anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre -(W)_m-Q;

W es alquilenilo C₁₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquinilenilo C₂₋₈, O, S, C(O), C(O)NR^c, C(O)O, OC(O), OC(O)NR^c, NR^c, NR^cC(O)NR^d, S(O), S(O)NR^c, S(O)₂ o S(O)₂NR^c;

35 Q es H, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

- 5 Cy¹ y Cy² se seleccionan independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^bOC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;
- 10 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ y S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- 15 R⁵ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR^cC(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ y S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- 20 R⁶ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸ y S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- 15 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
- 20 R⁸ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
- 20 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
- o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y -E¹-E²-E³-E⁴;
- 25 D¹ y E¹ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆, alquinileo C₂₋₆, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo, en donde cada uno del alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆, alquinileo C₂₋₆, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcóxialquilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₂₋₈;
- 30 D² y E² están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆, alquinileo C₂₋₆, (alquileo C₁₋₆)-O-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-S-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)_s, -NR^e-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-CO-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-COO-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-CONR^e-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-SO-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-SO₂-(alquileo C₁₋₆)_s, (alquileo C₁₋₆)-SONR^e-(alquileo C₁₋₆)_s y (alquileo C₁₋₆)-NR^eCONR^f-(alquileo C₁₋₆)_s, en donde cada uno del alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆ y alquinileo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcóxialquilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₂₋₈;
- 35 D³ y E³ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆, alquinileo C₂₋₆, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo, en donde cada uno del alquileo C₁₋₆, alquenileo C₂₋₆, alquinileo C₂₋₆, arileno, cicloalquileo, heteroarileno y heterocicloalquileo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO₂, N₃, SCN, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcóxialquilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₂₋₈;
- 40 D⁴ y E⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquilo C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d, en la que dicho alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquilo C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d;
- 50

R^a se selecciona entre H, Cy¹, -(alquilo C₁₋₆)-Cy¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

5 R^b se selecciona entre H, Cy¹, -(alquil C₁₋₆)-Cy¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

10 Ra' y Ra" se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo:

20 R^{b'} y R^{b''} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

25 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, Cy¹, -(alquil C₁₋₆)-Cy¹, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy¹, -(alquil C₁₋₆)-Cy¹, OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y halosulfanilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy¹, -(alquil C₁₋₆)-Cy¹, OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y halosulfanilo;

30 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y
heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo,
heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo
está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino,
35 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
cicloalquilo y heterocicloalquilo:

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

45 R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo:

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halosulfanilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

Rⁱ es H, CN, NO₂ o alquilo C₁₋₆;

R^e y R^f se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆;

R^i es H, CN o NO_2 ;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

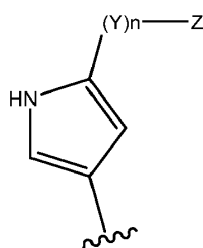
p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1.

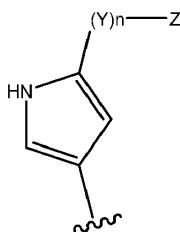
En algunas realizaciones, cuando X es N, n es 1, y el resto formado por A^1 , A^2 , U, T, V e $-(Y)_n-Z$ tiene la fórmula:



10 después Y es distinto de $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$.

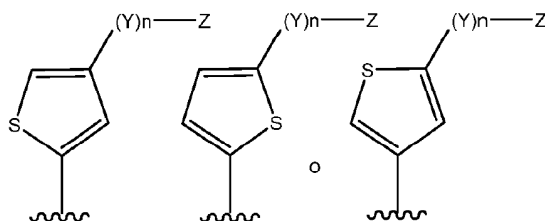
En algunas realizaciones, cuando X es N, el anillo de 5 miembros formado por A^1 , A^2 , U, T y V es distinto de pirrolilo.

En algunas realizaciones, cuando X es CH, n es 1, y el resto formado por A^1 , A^2 , U, T, V e $-(Y)_n-Z$ tiene la fórmula:



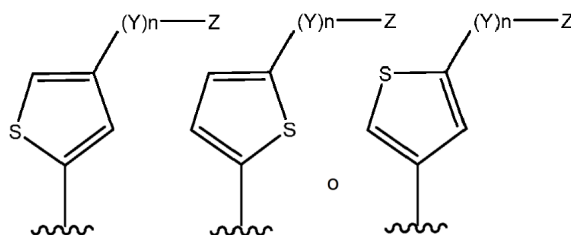
entonces $-(Y)_n-Z$ es distinto de COOH .

15 En algunas realizaciones, cuando X es CH o C-halo, R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno H, n es 1, y el resto formado por A^1 , A^2 , U, T, V e $-(Y)_n-Z$ tiene la fórmula:



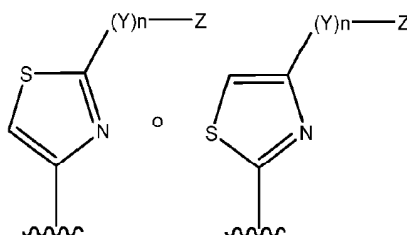
entonces Y es distinto de $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$ o $(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_q$.

20 En algunas realizaciones, cuando X es CH o C-halo, R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno H, n es 0, y el resto formado por A^1 , A^2 , U, T, V e $-(Y)_n-Z$ tiene la fórmula:



entonces Z es distinto de CN, halo o alquilo C₁₋₄.

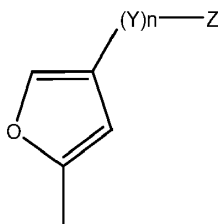
En algunas realizaciones, cuando X es CH o C-halo, R¹, R², y R³ son cada uno H, n es 1, y el resto formado por A¹, A², U, T, V e -(Y)_n-Z tiene la fórmula:



5

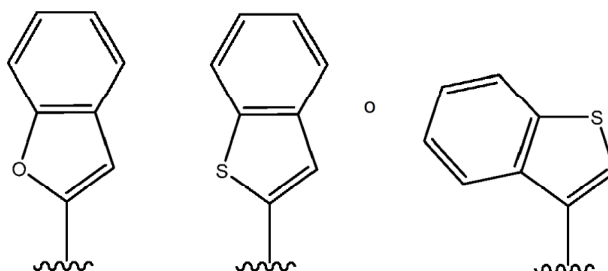
entonces Y es distinto de (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q.

En algunas realizaciones, cuando X es CH o C-halo, R¹, R², y R³ son cada uno H, n es 1, y el resto formado por A¹, A², U, T, V e -(Y)_n-Z tiene la fórmula:



10 entonces Y es distinto de (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q.

En algunas realizaciones, entonces X es CH o C-halo y R¹, R², y R³ son cada uno H, entonces el resto formado por A¹, A², U, T, V e -(Y)_n-Z tiene una fórmula distinta de:



En algunas realizaciones:

15 Z es H, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

20

Q es H, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o

- heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;
- Cy¹ y Cy¹ se seleccionan independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;
- R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ y S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- R⁵ es H, halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, OC(O)R⁸, OC(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁸ o S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- R⁶ es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OR⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁷, S(O)R⁸, S(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂R⁸ o S(O)₂NR⁹R¹⁰;
- R⁷ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;
- R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;
- R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
- o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- R^a, R^a, y R^a se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R^b, R^b y R^b se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^{c'} y R^{d'} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, X es CR⁴.

En algunas realizaciones, A¹ es C.

En algunas realizaciones, A¹ es N.

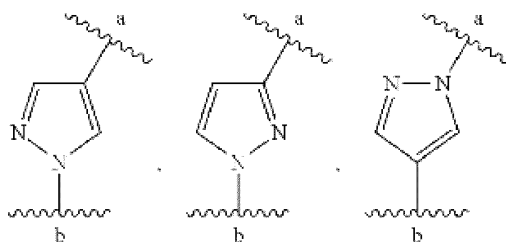
En algunas realizaciones, A² es C.

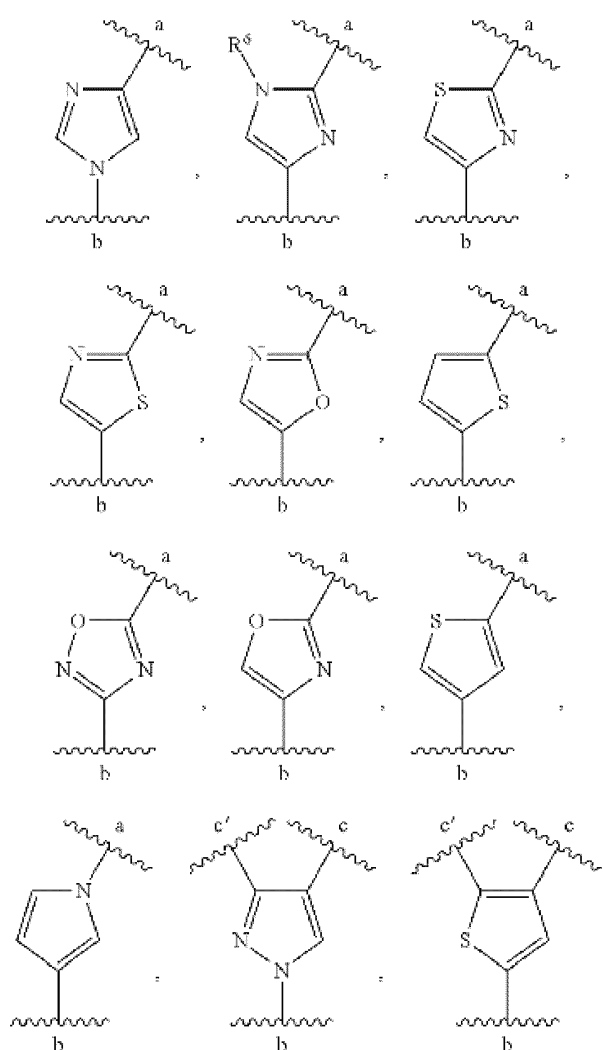
En algunas realizaciones, A² es N.

En algunas realizaciones, al menos uno de A¹, A², U, T y V es N.

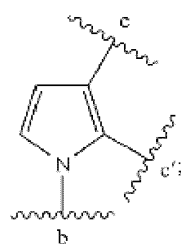
En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo u oxadiazolilo.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:



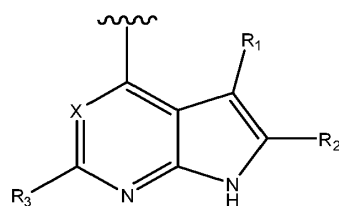


5 y



en donde:

a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
b designa el sitio de unión al resto del núcleo:

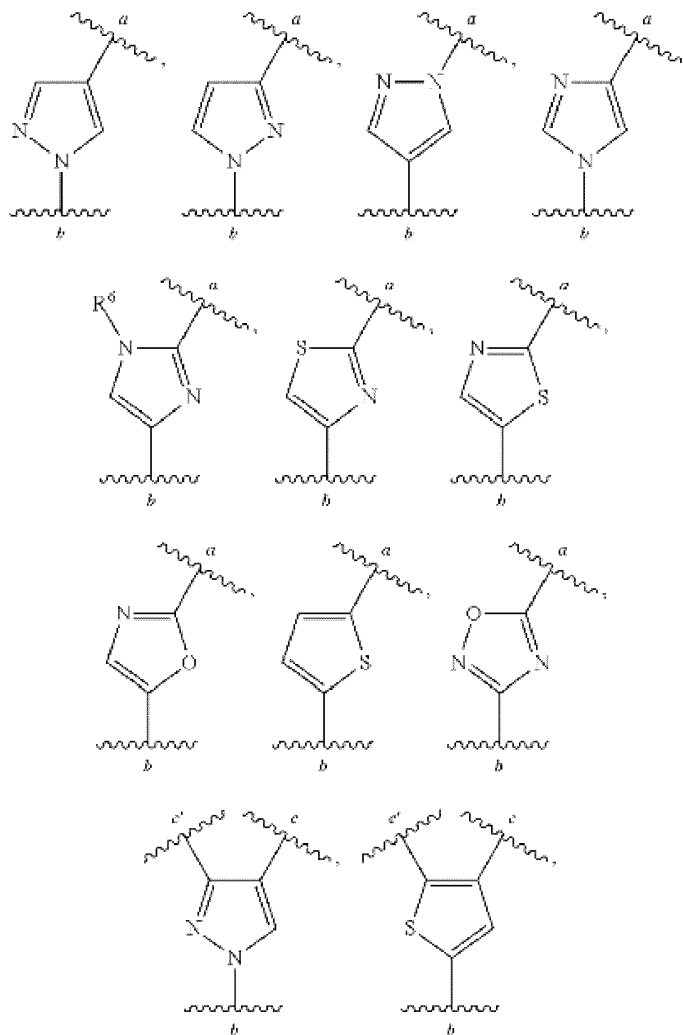


10

y
c y c' designan los dos sitios de unión del anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20

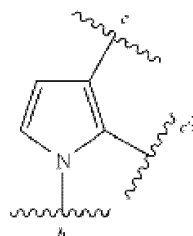
miembros condensado.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:



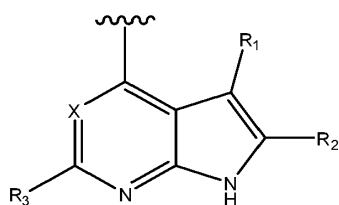
5

y



en donde:

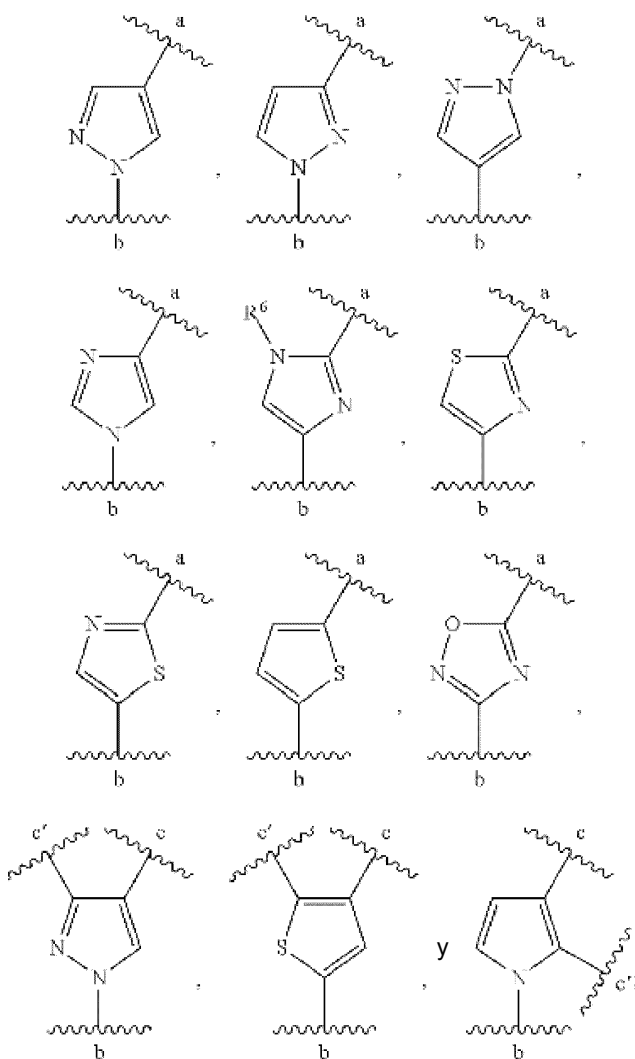
- 10 a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
 b designa el sitio de unión al resto del núcleo.



y

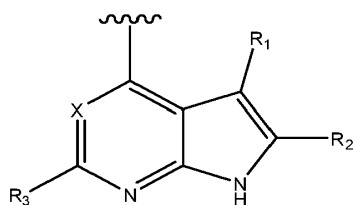
c y c' designan los dos sitios de unión del anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros condensado.

- 5 En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:



- 10 en donde:

a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
b designa el sitio de unión al resto del núcleo:

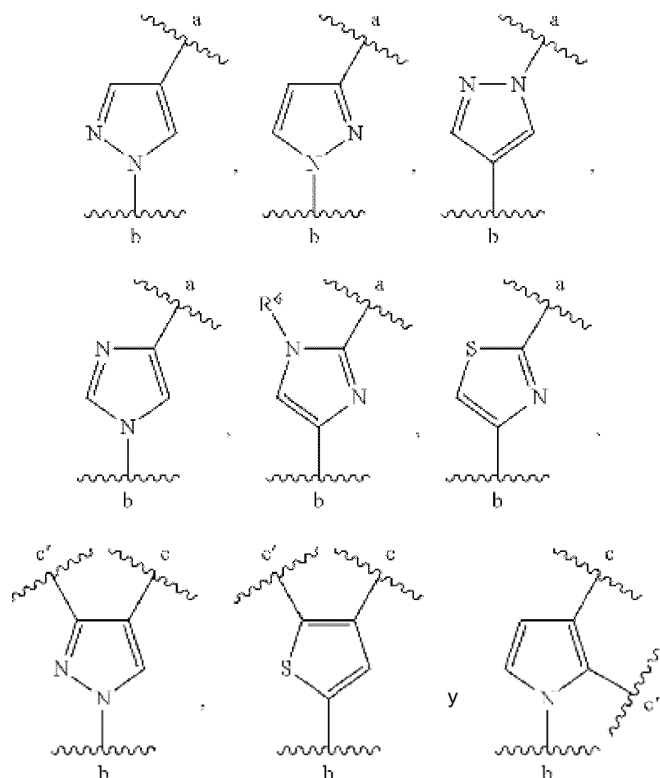


y

c y c' designan los dos sitios de unión del anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros condensado.

En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:

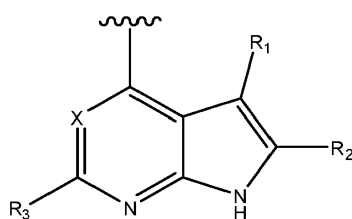
5



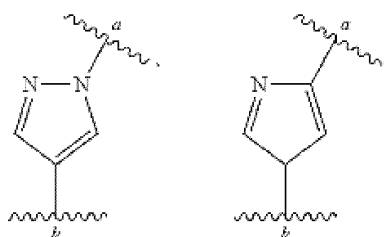
en donde:

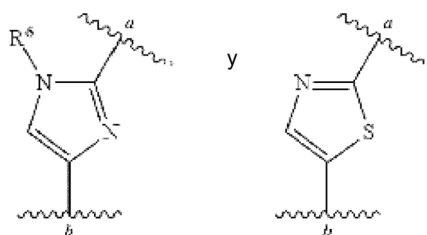
10

a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
b designa el sitio de unión al resto del núcleo:



En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:

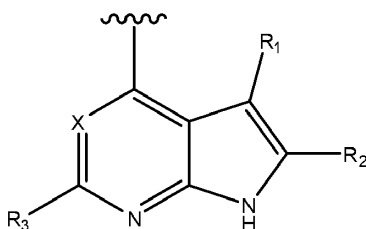




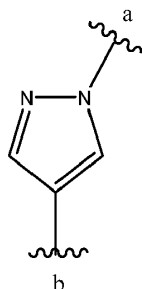
en donde:

a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
b designa el sitio de unión al resto del núcleo:

5



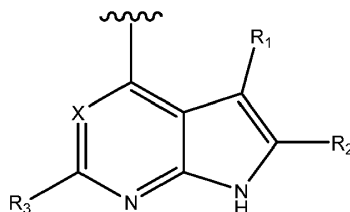
En algunas realizaciones, el anillo de 5 miembros formado por A¹, A², U, T y V se selecciona entre:



en donde:

10

a designa el sitio de unión del resto $-(Y)_n-Z$;
b designa el sitio de unión al resto del núcleo:



En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, n es 1.

15

En algunas realizaciones, n es 1 e Y es alquileo C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, en donde dicho alquileo C₁₋₈ o alquenileno C₂₋₈, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈.

20

En algunas realizaciones, n es 1 e Y es alquileo C₁₋₈, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, en donde dicho alquileo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈.

En algunas realizaciones, n es 1 e Y es alquileo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈.

En algunas realizaciones, n es 1 e Y es etileno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₂₋₈.

- 5 En algunas realizaciones, n es 1 e Y es (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q.

- 10 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heterocicloalquileo C₁₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heteroarileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileo, arileno, heterocicloalquileo o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -D¹-D²-D³-D⁴.

- 15 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heterocicloalquileo C₁₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heteroarileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileo, arileno, heterocicloalquileo o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre D⁴.

En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, o (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈ o cicloalquileo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -D¹-D²-D³-D⁴.

- 20 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, o (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈ o cicloalquileo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre D⁴.

En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈ o alquinileno C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -D¹-D²-D³-D⁴.

- 25 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -D¹-D²-D³-D⁴.

En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre D⁴.

- 30 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, (CR¹¹R¹²)_pO-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈.

- 35 En algunas realizaciones, Y es alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, (CR¹¹R¹²)_p-(cicloalquileo C₃₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(arileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heterocicloalquileo C₁₋₁₀)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_p-(heteroarileno)-(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pO(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pOC(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pNR^cC(O)NR^d(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)NR^c(CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂(CR¹¹R¹²)_q o (CR¹¹R¹²)_pS(O)₂NR^c(CR¹¹R¹²)_q, en donde dicho alquileo C₁₋₈, alquilenilo C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileo, arileno, heterocicloalquileo o heteroarileno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄ y dialquilamino C₂₋₈.

- 45 En algunas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, p es 2.

En algunas realizaciones, q es 0.

NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

En algunas realizaciones, en donde el resto $-(\text{Y})_n\text{-Z}$ se toma junto con i) A^2 al que dicho resto se une, ii) R^5 o R^6 de T o V, y iii) el átomo de C o N al que dicho R^5 o R^6 de T o V está unido para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros condensado al anillo de 5 miembros formado por A^1 , A^2 , U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-(\text{W})_m\text{-Q}$.

En algunas realizaciones, en donde el resto $-(\text{Y})_n\text{-Z}$ se toma junto con i) A^2 al que dicho resto se une, ii) R^5 o R^6 de T o V, y iii) el átomo de C o N al que dicho R^5 o R^6 de T o V está unido para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros condensado al anillo de 5 miembros formado por A^1 , A^2 , U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-(\text{W})_m\text{-Q}$.

En algunas realizaciones, el resto $(\text{Y})_n\text{-Z}$ se toma junto con i) A^2 al que dicho resto se une, ii) R^5 o R^6 de T o V, y iii) el átomo de C o N al que dicho R^5 o R^6 de T o V está unido para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 6 miembros condensado al anillo de 5 miembros formado por A^1 , A^2 , U, T y V, en donde dicho anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo en donde dicho alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 CN.

En algunas realizaciones, Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

En algunas realizaciones, Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

En algunas realizaciones, Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

En algunas realizaciones, Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, halo y alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H.

En algunas realizaciones, R^1 es H, halo o alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

En algunas realizaciones, R^5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halosulfanilo, CN o NR^9R^{10} .

En algunas realizaciones, R^5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN o NR^9R^{10} .

En algunas realizaciones, R⁵ es H.

En algunas realizaciones, R⁶ es H o alquilo C₁₋₄.

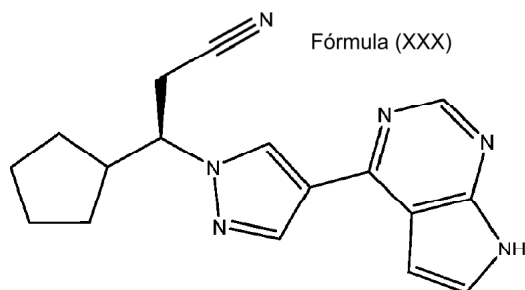
En algunas realizaciones, R⁶ es H.

En algunas realizaciones, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquil C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, C(=NOH)R^b, C(=NO(alquil C₁₋₆))R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, halo, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), halosulfanilo, SCN, alqueno (C₂₋₄), alquino (C₂₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₄), cianoalquilo (C₁₋₄), arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H, halo, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alquino (C₂₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₄), cianoalquilo (C₁₋₄), arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es ruxolitinib (disponible de Incyte Corp. y Novartis AG). En una realización, el inhibidor de JAK-2 es fosfato de ruxolitinib (disponible de Incyte Corp. y Novartis AG). En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (R)-3-(4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es la sal fosfato de (R)-3-(4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XXX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.604.043, 7.834.022, 8.486.902, 8.530.485, 7.598.257, 8.541.25 y 8.410.265 y las Publicaciones de Solicitud de Patente n.º 2010/0298355 A1, 2008/0312258 A1, 2011/0082159 A1, 2011/0086810 A1, 2013/0345157 A1, 2014/0018374 A1, 2014/0005210 A1, 2011/0223210 A1, 2011/0224157 A1, 2007/0135461 A1, 2010/0022522 A1, 2013/0253193 A1, 2013/0253191 A1, 2013/0253190 A1, 2010/0190981 A1, 2013/0338134 A1, 2008/0312259 A1, 2014/0094477 A1 y 2014/0094476 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto seleccionado entre las estructuras desveladas en las Patentes U.S. n.º 8.604.043, 7.834.022, 8.486.902, 8.530.485, 7.598.257, 8.541.425 y 8.410.265 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0298355 A1, 2008/0312258 A1, 2011/0082159 A1, 2011/0086810 A1, 2013/0345157 A1, 2014/0018374 A1, 2014/0005210 A1, 2011/0223210 A1, 2011/0224157 A1, 2007/0135461 A1, 2010/0022522 A1, 2013/0253193 A1, 2013/0253191 A1, 2013/0253190 A1, 2010/0190981 A1, 2013/0338134 A1, 2008/0312259 A1, 2014/0094477 A1 y 2014/0094476 A1.

Puede prepararse ruxolitinib de acuerdo con los procedimientos dados en las referencias anteriores o mediante el procedimiento del Ejemplo 67 de la Patente U.S. n.º 7598257. Brevemente, la preparación es como sigue a continuación:

Eta 1. (2E)- y (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrilo. A una solución de *tert*-butóxido potásico 1,0 M en THF (235 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cianometilfosfonato de dietilo (39,9 ml, 0,246 mol) en TBF (300 ml). El baño frío se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente seguido de reenfriado a 0 °C, momento en el cual se añadió gota a gota una solución de ciclopentanocarbaldehído (22,0 g, 0,224 mol) en THF (60 ml). El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. La mezcla se repartió entre éter dietílico y

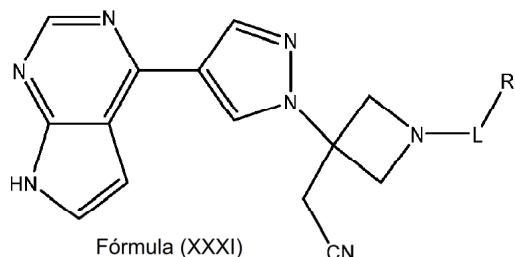
agua, la capa acuosa se extrajo con tres porciones de éter, seguido de dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla que contenía 24,4 g de isómeros de olefina que se usó para purificación adicional (89 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefina), 6,37 (t, 1H, cis olefina), 5,29 (dd, 1H, trans olefina), 5,20 (d, 1H, cis olefina), 3,07-2,95 (m, 1H, producto cis), 2,64-2,52 (m, 1H, producto trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Etapa 2. (3R)- y (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-dí-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-dí-pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) en ACN (300 ml) se le añadió 3-ciclopentilacrilonitrilo (15 g, 0,12 mol) (como una mezcla de isómeros cis y trans), seguido de DBU (15 ml, 0,10 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El ACN se evaporó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con HCl 1,0 N. La capa acuosa se extrajo de nuevo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexanos) para producir un jarabe transparente viscoso, que se disolvió en etanol y se evaporó varias veces para retirar acetato de etilo, para proporcionar 19,4 g de aducto racémico (93 %). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa, (columna OD-H, etanol al 15 %/hexanos) y se usaron de manera separada en la siguiente etapa para generar su correspondiente producto final. Se descubrió que los productos finales (véase Etapa 3) derivados de cada uno de los enantiómeros separados eran inhibidores activos de JAK; sin embargo, el producto final procedente del segundo pico que eluye de la HPLC preparativa era más activo que su enantiómero. Los productos pueden aislarse mediante HPLC preparativa u otros medios conocidos por los expertos en la materia para su uso en la Etapa 3 siguiente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 437 (M+1).

Etapa 3. A una solución de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrol-2,3-dí-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,5 g, 0,015 mol, enantiómero R o S como se aisló anteriormente) en DCM (40 ml) se le añadió TFA (16 ml) y este se agitó durante 6 horas. El disolvente y TFA se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se concentró usando un evaporador rotatorio dos veces adicionales para retirar la mayor cantidad posible del TFA. Después de esto, el residuo se agitó con etilendiamina (4 ml, 0,06 mol) en metanol (30 ml) durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío, se añadió agua y el producto se extrajo en tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se decantó y se concentró para producir el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de metanol/DCM). La mezcla resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa/EM (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H₂O que contenía NH₄OH al 0,15 %) para producir el producto (2,68 g, 58 %). ¹H RMN (400 MHz, D₆-dmsó): δ 12,11 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); MS(ES): 307 (M+1).

Se preparó ruxolitinib de acuerdo con las etapas anteriores o cualquier otro procedimiento, puede usarse como base libre para las composiciones y métodos descritos en el presente documento. El ruxolitinib también se puede usar en forma de sal. Por ejemplo, se puede preparar una sal de ácido fosfórico cristalino de (R)-3-(4-(7H-pirrol-2,3-dí-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo a partir de la base libre como sigue a continuación de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo 2 de la Patente U.S. n.º 8.722.693. A un tubo de ensayo se le añadieron (R)-3-(4-(7H-pirrol-2,3-dí-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo (153,5 mg) y ácido fosfórico (56,6 mg) seguido de alcohol isopropílico (IPA) (5,75 ml). La mezcla resultante se calentó para aclarar, se enfrió a temperatura ambiente y después se agitó durante otras 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y la torta se lavó con 0,6 ml de IPA frío. La torta se secó al vacío hasta peso constante para proporcionar el producto de sal final (171,7 mg). La sal de ácido fosfórico es una sal 1:1 por RMN ¹H y la cristalinidad se confirma por difracción de rayos X en polvo (XRPD). La calorimetría diferencial de barrido (DSC) del producto produce un pico de fusión agudo a aproximadamente 198,7 °C.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L es SO₂ o CO;

R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR²R³ u OR⁴, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, CN y alquilo C₁₋₄;

5 R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y fenilo; y

R⁴ es alquilo C₁₋₆, fenilo o bencilo.

En algunas realizaciones, cuando L es SO₂, entonces R¹ es distinto de OR⁴.

10 En algunas realizaciones, cuando L es SO₂, entonces R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o NR²R³, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cuando L es CO, entonces R¹ es cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, indolilo, NR²R³ u OR⁴, en donde dicho cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN y alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, L es SO₂.

15 En algunas realizaciones, L es CO.

En algunas realizaciones, R¹ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilprop-1-ilo, 1-metilprop-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 F.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ es etilo.

20 En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con F, metilo o CN.

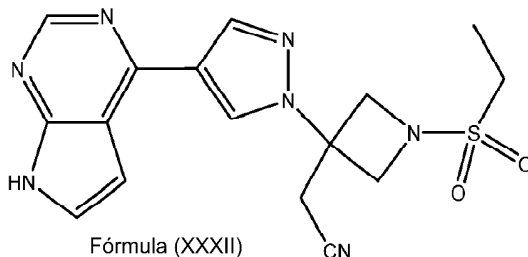
En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre tienilo, pirazolilo, pirrolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, R¹ es piridinilo.

25 En algunas realizaciones, R¹ es NR²R³ u OR⁴.

En algunas realizaciones, L es SO₂ y R¹ es alquilo C₁₋₆.

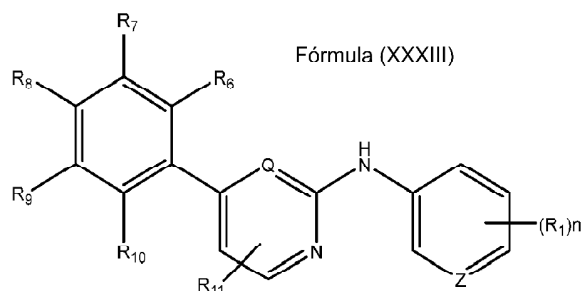
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es baricitinib (disponible de Incyte Corp. y Eli Lilly & Co.). En una realización, el inhibidor de JAK-2 es 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XXXII):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.158.616 y 8.420.629, la Publicación de Solicitud de Patente U.S. n.º 2009/0233903 A1; 2013/0225556 A1; y 2012/0077798 A1, y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2014/0028756. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 8.158.616 y 8.420.629, las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2009/0233903 A1; 2013/0225556 A1; y 2012/0077798 A1, y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2014/0028756.

35

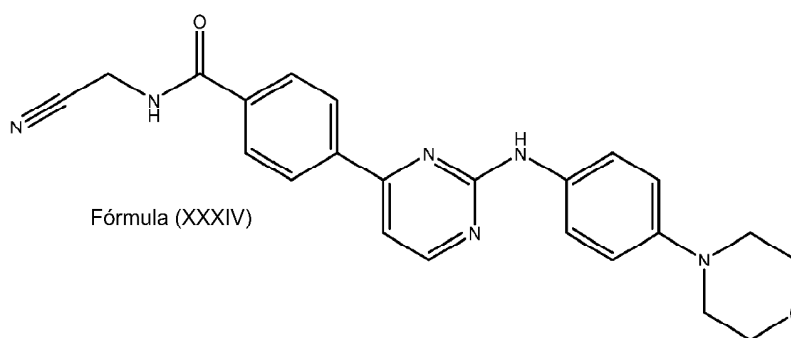
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- Q y Z se seleccionan independientemente entre N y CR¹; n es 1, 2 o 3;
- 5 R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, R², OR², OH, R⁴, OR⁴, CN, CF₃, (CH₂)_nN(R²)₂, NO₂, R²R⁴, SO₂R⁴, NR²SO₂R³, COR⁴, NR²COR³, CO₂H, CO₂R², NR²COR⁴, R²CN, R²CN, R²OH, R²OR³ y OR⁵R⁴; o dos R¹ sustituyentes junto con los carbonos a los que están unidos para formar un heterocicilo de 5 o 6 miembros insaturado;
- 10 R² es alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir o alqueno C₁₋₄ sustituido o sin sustituir en donde hasta 2 átomos de carbono pueden reemplazarse opcionalmente con CO, NR^Y, CONR^Y, S, SO₂ u O;
- R³ es R², alqueno C₂₋₄ o arilo sustituido o sin sustituir;
- 15 R⁴ es NH₂, NHR², N(R²)₂, morfolino sustituido o sin sustituir, tiomorfolino sustituido o sin sustituir, tiomorfolin-1-óxido sustituido o sin sustituir, tiomorfolin-1,1-dióxido sustituido o sin sustituir, piperazinilo sustituido o sin sustituir, piperidinilo sustituido o sin sustituir, piridinilo sustituido o sin sustituir, pirrolidinilo sustituido o sin sustituir, pirrolilo sustituido o sin sustituir, oxazolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo sustituido o sin sustituir, tetrahydrofuranoilo sustituido o sin sustituir y tetrahidropiranilo sustituido o sin sustituir;
- R⁵ es alqueno C₁₋₄ sustituido o sin sustituir;
- 20 R⁶-R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, R^XCN, halógeno, alquilo C_M sustituido o sin sustituir, OR¹, CO₂R¹, N(R¹)₂, NO₂, CON(R¹)₂, SO₂N(R^Y)₂, N(SO₂R^Y)₂, piperazinilo sustituido o sin sustituir, N(R^Y)SO₂R² y CF₃; R^X está ausente o alqueno C₁₋₆ sustituido o sin sustituir en donde hasta 2 átomos de carbono pueden reemplazarse opcionalmente con CO, NSO₂R¹, NR^Y, CONR^Y, S, SO₂ u O; R^Y es H o alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir; y
- R¹¹ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o sin sustituir, OR², CO₂R², CN, CON(R¹)₂ y CF₃ o un enantiómero del mismo.

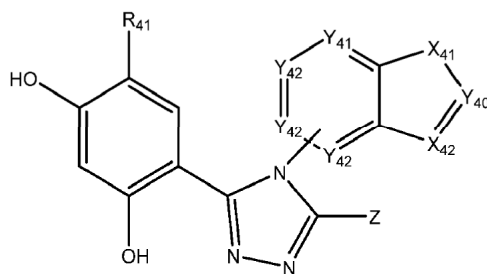
25 En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es momelotinib (Gilead Sciences). Momelotinib también se conoce como CYT-387. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es N-(cianometil)-4-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirimidin-4-il)benzamida. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXIV):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en la Patente U.S. n.º 8.486.941 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0197671 A1; 2014/0005180 A1; 2014/0011803 A1; y 2014/0073643 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en la Patente U.S. n.º 8.486.941 y la Publicación de Solicitud de Patente n.º 2010/0197671 A1; 2014/0005180 A1; 2014/0011803 A1; y 2014/0073643 A1.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXV):

Fórmula (XXXV)



o un tautómero del mismo o un clatrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X₄₁ es O, S o NR₄₂;

X₄₂ es CR₄₄ o N;

5 Y₄₀ es N o CR₄₃;

Y₄₁ es N o CR₄₅;

Y₄₂, por cada aparición, es independientemente N, C o CR₄₆;

Z es OH SH o NHR₇;

10 R₄₁ es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁,
15 -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(S)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;

25 R₄₂ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, un haloalquilo, un heteroalquilo, -C(O)R₇, -(CH₂)_mC(O)OR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

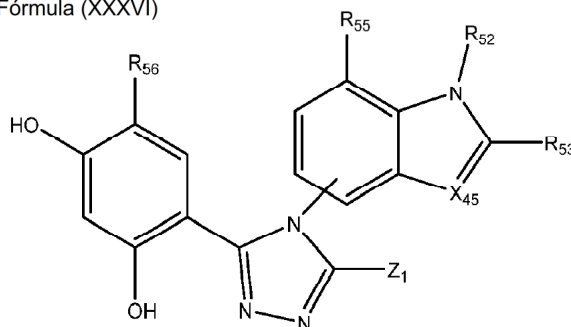
30 R₄₃ y R₄₄ son, independientemente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, o R₄₃ y R₄₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 R₄₅ es -H, -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCR₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -

OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁ o -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁;

- 5 R₄₆, por cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
- 10 R₇ y R₈, por cada aparición, son, independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido;
- 15 R₁₀ y R₁₁, por cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 20 R₂₆, para cada aparición, es independientemente, un alquilo inferior;
- p, por cada aparición, es, independientemente, 1 u 2; y
- m, por cada aparición, es independientemente, 1, 2, 3 o 4.
- 25 En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXVI):

Fórmula (XXXVI)

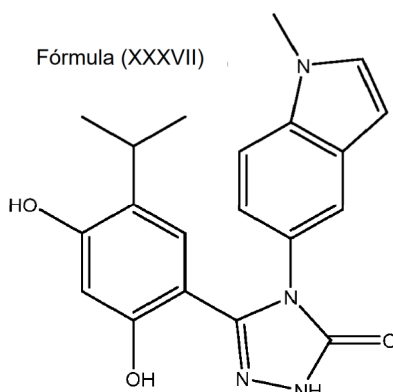


o un tautómero del mismo o un clatrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- X₄₅ es CR₅₄ o N;
- Z₁ es -OH o -SH;
- 30 R₅₆ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;
- R₅₂ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)N(CH₃)₂;
- R₅₃ y R₅₄ son cada uno, independientemente, -H, metilo, etilo o isopropilo; o R₅₃ y R₅₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, ciclohexenilo o ciclooctenilo; y
- 35 R₅₅ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -OCH₃ y -OCH₂CH₃.

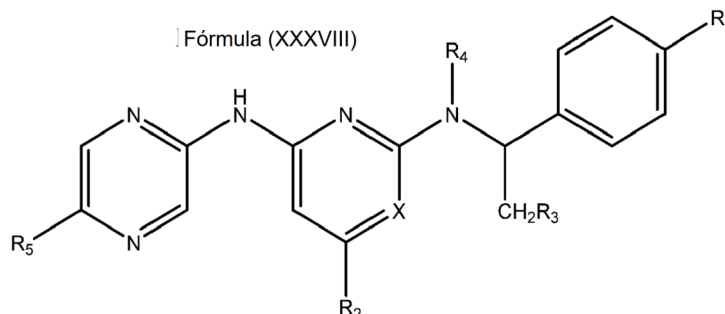
En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es ganetespib. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es 5-(2,4-

dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H indol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XXXVII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 7.825.148 y 8.628.752, las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2006/0167070 A1; 2014/0024030 A1; 2014/0051665 A1; 2014/0045908 A1; 2012/0128665 A1; 2013/0109045 A1 y 2014/0079636 A1, y, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2013/170182; WO 2013/028505; WO 2013/067162; WO 2013/173436; WO 2013/006864; WO 2012/162584; WO 2013/170159; WO 2013/067165; WO 2013/074594; WO 2012/162372; WO 2012/162293; y documento WO 2012/155063. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 7.825.148 y 8.628.752, las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2006/0167070 A1; 2014/0024030 A1; 2014/0051665 A1; 2014/0045908 A1; 2012/0128665 A1; 2013/0109045 A1 y 2014/0079636 A1, y, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2013/170182; WO 2013/028505; WO 2013/067162; WO 2013/173436; WO 2013/006864; WO 2012/162584; WO 2013/170159; WO 2013/067165; WO 2013/074594; WO 2012/162372; WO 2012/162293; y documento WO 2012/155063.

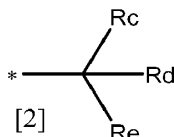
En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XXXVIII):



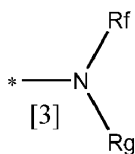
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se define mediante es por las siguientes (I) o (II).

(I): X representa CH o N; R¹ representa un halógeno;

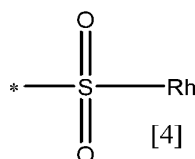
R² representa: (1) H, (2) un halógeno, (3) ciano, (4) un grupo representado por la siguiente fórmula general [2]:



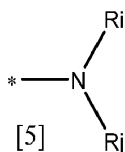
(en donde * indica la posición de unión; y R^C, R^D y R^E son los mismos o diferentes y cada uno representa (a) H, o (b) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi, o como alternativa dos de R^C, R^D y R^E e toman junto con el C adyacente para representar un grupo heterocíclico saturado que contiene N y el otro es H, el grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo),
(5) un grupo representado por la siguiente fórmula general [3]:



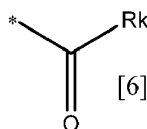
(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^F y R^G son los mismos o diferentes y cada uno representa (a) H, (b) alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, tetrahidrofuranilo y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsulfonilo, (e) carbamoilo, o (f) heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, o como alternativa R^F y R^G se toman junto con el N adyacente para representar un grupo amino cíclico saturado, que puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxilo, (d) alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilamino y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado por la siguiente fórmula general [4]:



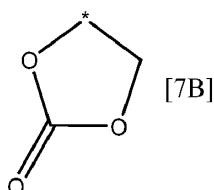
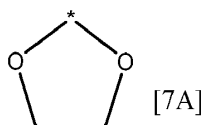
(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^H representa alquilo o arilo), (j) un grupo representado por la siguiente fórmula general [5]:



(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^I y R^J son los mismos o diferentes y cada uno representa H, alquilo, carbamoilo, alquilcarbonilo o alquilsulfonilo), (k) un grupo representado por la siguiente fórmula general [6]:

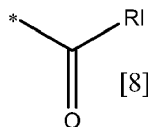


(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^K representa alquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, (cicloalquil)alquilamino, (hidroxialquil)amino, (alcóxialquil)amino, alcoxi, alquilsulfonilamino o un grupo amino cíclico saturado), y (1) un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido por hidroxilo; y el grupo amino cíclico saturado, que se forma mediante combinando R^F, R^G y el N adyacente, puede formar un enlace espiro con un grupo representado por la siguiente fórmula general [7A] o [7B]:

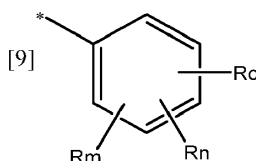


(en donde tiene el mismo significado que el descrito anteriormente)),

(6) un grupo representado por la siguiente fórmula general [8]:



(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^I representa (a) alquilo, (b) hidroxilo, (c) alcoxi, (d) grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo o alquilsulfonilo, o (e) un amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo; haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo e hidroxialquilo), (7) un grupo representado por la siguiente fórmula general [9]:



(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^M, R^N y R^O son los mismos o diferentes y cada uno representa H, halógeno, ciano, alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, monoalquilaminosulfonilo o alquilsulfonilo, o como alternativa dos de R^M, R^N y R^O se toman juntos para representar metilenodioxi), (8) -OR^P (R^P representa un alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrahidrofuranoilo y cicloalquilo, o un grupo cíclico saturado que contiene opcionalmente O, opcionalmente sustituido con hidroxilo), o

(9) un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo;

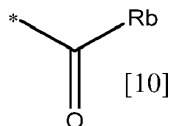
R³ representa H o hidroxilo;

R² representa H o alquilo; y

R⁵ representa H o alquilo;

(II): X representa -CR^A;

R^A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general [10]:



(en donde * tiene el mismo significado como se ha descrito anteriormente; y R^B representa (a) amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo y alcoxialquilo, (b) alcoxi, (c) hidroxilo o (d) un grupo amino cíclico saturado);

R¹ representa un halógeno;

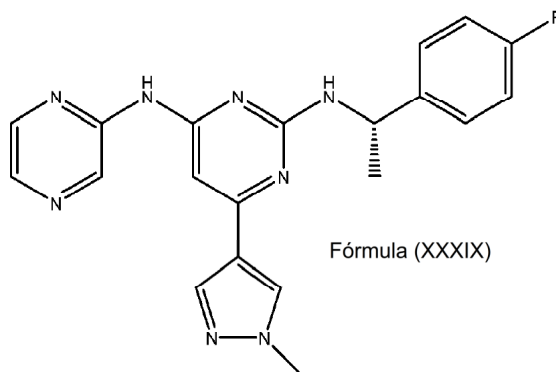
R² representa H;

R³ representa E o hidroxilo;

R⁴ representa H o alquilo; y

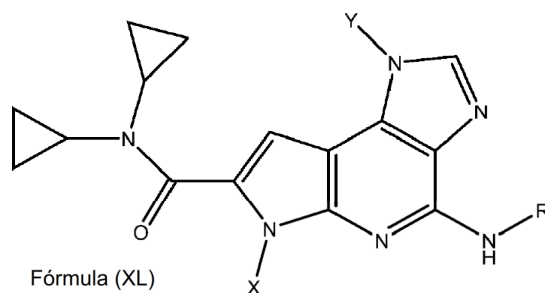
R⁵ representa H o alquilo.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es NS-018. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (S)-N²-(1-(4-fluorofenil)etil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XXXIX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.673.891 y 8.586.591, las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2011/0288065 A1 y 2013/0131082 A1 y las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2012/020787 y WO 2012/020786. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 8.673.891 y 8.586.591, las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2011/0288065 A1 y 2013/0131082 A1 y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2012/020787 y WO 2012/020786.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XL):

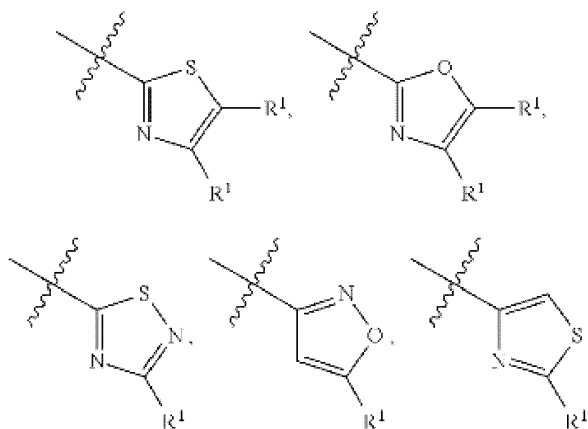


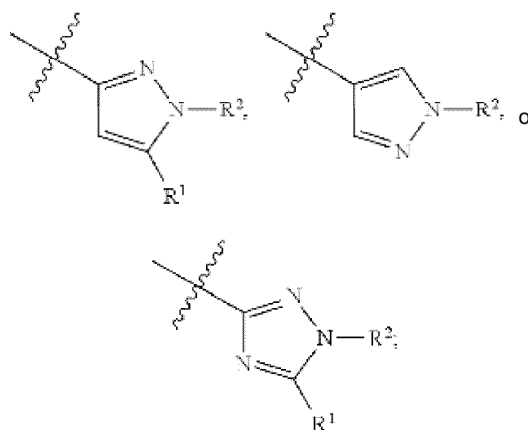
o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es alquilo C₁₋₄;

X es alquilo C₁₋₄;

R es





cualquiera de los cuales está opcionalmente fusionado con un carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre NR^3 o S, dicho carbociclo o heterociclo condensado está opcionalmente sustituido con 0-3 R^1 .

R^1 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^c , CF_3 , CONR^aR^a , NR^aR^a , COOR^b , SO_2 -alquilo (C_{1-4}), C(O)R^d , cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e , furanilo, tetrahidropiranilo o piridinilo;

R^2 está ausente, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^c , C(O)O -alquilo (C_{1-4}), SO_2 -alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e o tetrahidropiranilo;

R^3 está ausente, H o C(O)O -alquilo (C_{1-4});

R^a es H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , tetrahidropiranilo o dioxotetrahidrotiofenilo;

R^b es H o alquilo C_{1-6} ;

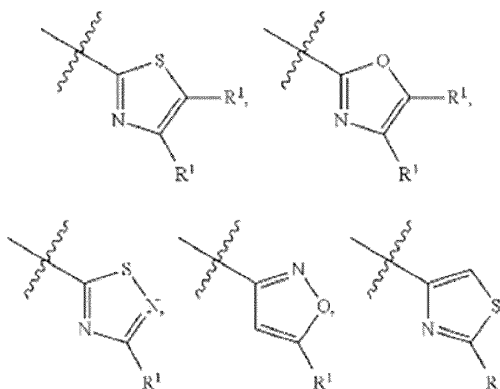
R^c es H, halo, CN, OH, O-alquilo (C_{1-4}), O-alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}), NH_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{C(O)N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, SO_2 -alquilo (C_{1-4}) o morfolinilo o piperazinilo, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 0-1 alquilo C_{1-4} ;

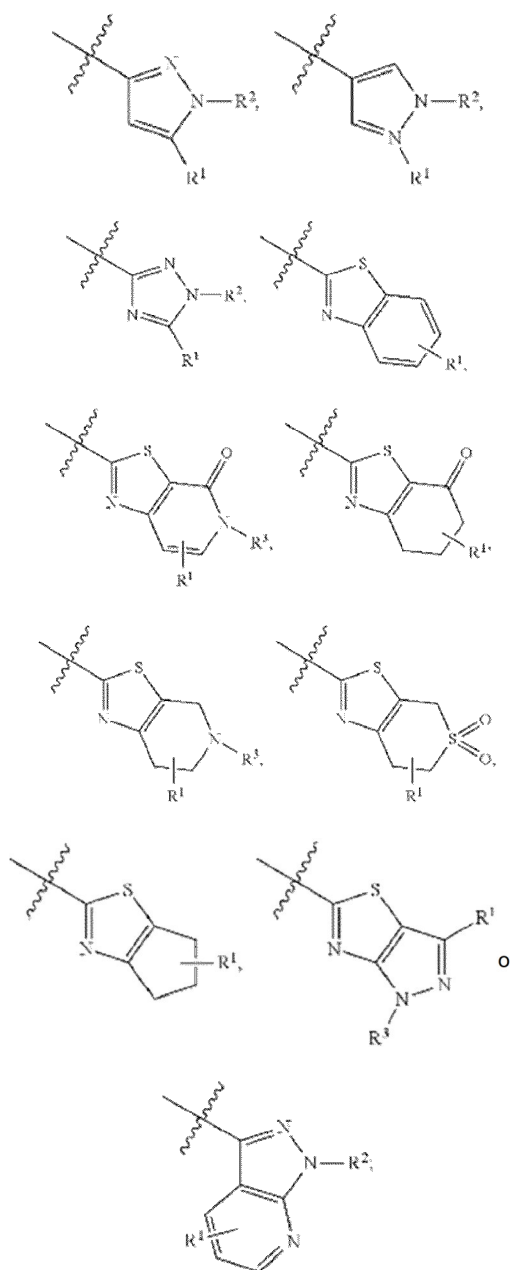
R^d es alquilo C_{1-6} o azeridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxidiotiomorfolinilo o tetrahidropiranilo, cualquiera de los cuales están sustituidos con 0-2 R^e ; y

R^e es H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , OH, O--alquilo (C_{1-4}), SO_2 -alquilo (C_{1-4}), NHC(O) -alquilo (C_{1-4}), morfolinilo, OC(O) -alquilo (C_{1-4}), $\text{C(O)N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ u O-alquil (C_{1-4})-O-alquilo (C_{1-4}).

En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde:

R es:



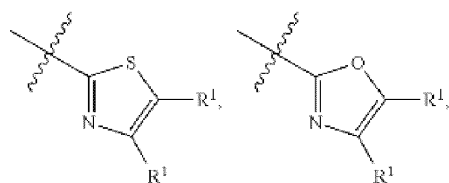


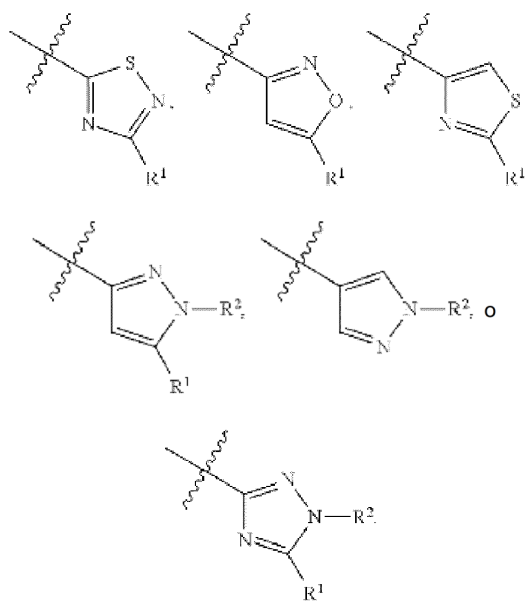
cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 0-3 R^1 ;

En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde:

Y es metilo; y
X es etilo.

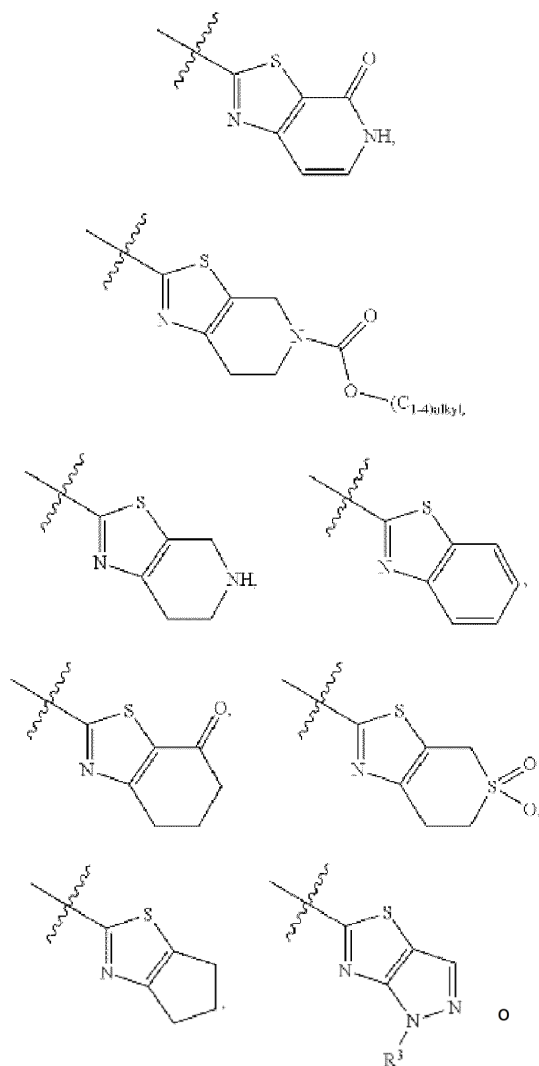
En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde: R es:

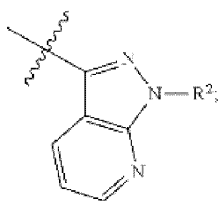




En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde:

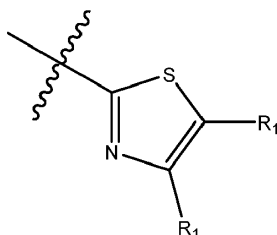
5 Res:





cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 0-2 R¹;

En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde R es:



5 R¹ es H, halo, CN, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 Rᶜ, CF₃, CONRᵃRᵃ, COORᵇ, SO₂-alquilo (C₁-₄), C(O)Rᵈ, cicloalquilo sustituido con 0-3 Rᵉ o piridinilo;

Rᵃ es H, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 Rᵉ, cicloalquilo C₃-₆ sustituido con 0-3 Rᵉ, tetrahidropiranilo o dioxotetrahidrotiofenilo;

Rᵇ es H o alquilo C₁-₆;

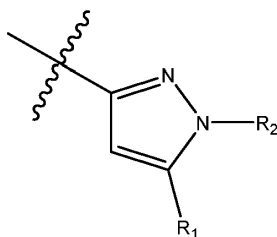
10 Rᶜ es H, halo, OH, O-alquilo (C₁-₄), SO₂-alquilo (C₁-₄) o morfolinilo;

Rᵈ es alquilo C₁-₆ o azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o dioxidiotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales están sustituidos con 0-2 Rᵉ;

Rᵉ es H, halo, CN, OH, O-alquilo (C₁-₄), SO₂-alquilo (C₁-₄), NHC(O)-alquilo (C₁-₄) o morfolinilo.

En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde:

15 R es:



R¹ es H, halo, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 Rᶜ, CF₃, CONRᵃRᵃ, COORᵇ, C(O)Rᵈ, cicloalquilo sustituido con 0-3 Rᵉ o furanilo;

R² es H, alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 Rᶜ, SO₂-alquilo (C₁-₄), cicloalquilo sustituido con 0-3 Rᵉ o tetrahidropiranilo;

20 Rᵃ es H o alquilo C₁-₆ sustituido con 0-3 Rᵉ;

Rᵇ es H o alquilo C₁-₆;

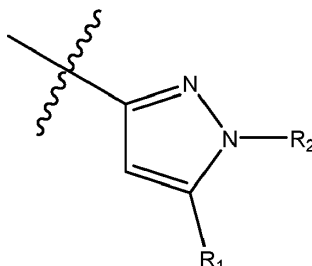
Rᶜ es H, halo, CN, OH, O-alquilo (C₁-₄), O-alquil (C₁-₄)-O-alquilo (C₁-₄), NH₂, N(alquilo C₁-₄)₂, C(O)N(alquilo C₁-₄)₂, SO₂-alquilo (C₁-₄) o morfolinilo o piperazinilo, cualquiera de los cuales están opcionalmente sustituidos con 0-1 alquilo C₁-₄;

25 Rᵈ es alquilo C₁-₆ o morfolinilo, piperazinilo o dioxidiotiomorfolinilo, cualquiera de los cuales están sustituidos con 0-

2 R^e; y

R^e es H, alquilo C₁₋₄, CN, OH, NHC(O)-alquilo (C₁₋₄) o morfolinilo.

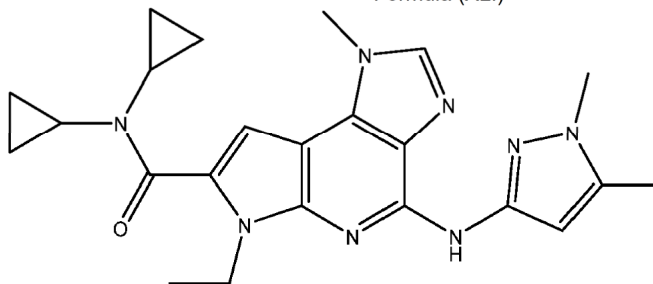
En otra realización son compuestos de Fórmula (XL), en donde: R es:



- 5 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^c; y
R² es alquilo C₁₋₆.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es BMS-911543. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es *N,N*-d ciclopropil-4-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-carboxamida. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XLI):

Fórmula (XLI)

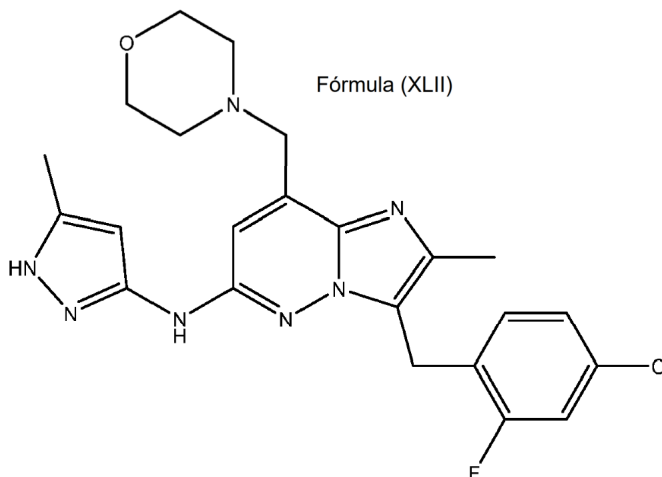


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.673.933 y 8.202.881 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2013/0225551 A1 y 2011/0059943 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 8.673.933 y 8.202.881 y en la Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2013/0225551 A1 y 2011/0059943 A1.

- 15 En una realización, el inhibidor de JAK-2 es gandotinib. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es 3-(4-cloro-2-fluorobencil)-2-metil-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-8-(morfolinometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XLII):

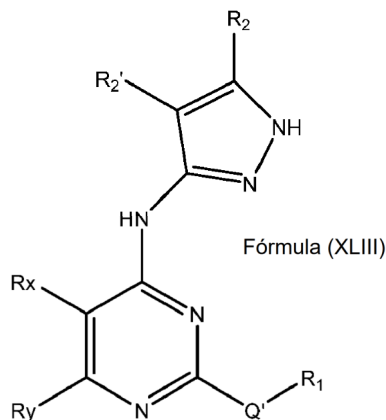
Fórmula (XLII)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en la Patente U.S.

n.º 7.897.600 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0152181 A1 y 2010/0286139 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto se describe en la Patente U.S. n.º 7.897.600 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0152181 A1 y 2010/0286139 A1.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XLIII):



, en donde:

R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -T-R³ y -L-Z-R³;

Q' se selecciona entre el grupo que consiste en -CR^{6''}=CR^{6''}- y en donde dicho -CR^{6''}=CR^{6''}- puede ser un doble enlace cis o trans o una mezcla de los mismos,

R¹ es -T-(Anillo D);

El anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, dicho anillo heteroarilo o heterociclilo que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada carbono del anillo sustituible del anillo D está sustituido independientemente con oxo, -T-R⁵ o -V-Z-R⁵, y cada nitrógeno del anillo sustituible del anillo D está sustituido independientemente con -R⁴;

T es un enlace de valencia o -(C(R^{6'})₂)-A-;

A es un enlace de valencia o una cadena de alquilideno C₁₋₃ en donde una unidad de metileno de dicha cadena de alquilideno C₁₋₃ está opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, --NHSO₂--, --CO₂--, --OC(O)--, --OC(O)NH-- o -NHCO₂-;

Z es una cadena de alquilideno C₁₋₄;

L se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- y -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² y R^{2'} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -R y -T-W-R⁶, o R² y R^{2'} tomados junto con sus átomos intermedios forman un anillo condensado, de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada carbono del anillo sustituible de dicho anillo condensado está formado por R² y R^{2'} están independientemente sustituidos por halo, oxo, -CN, --NO₂, R⁷ o -V-R⁶, y cada nitrógeno del anillo sustituible de dicho anillo formado por R² y R^{2'} está independientemente sustituido por -R⁴;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, --NO₂-, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(alifático C₁₋₆), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R y -OC(=O)N(R)₂;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, un anillo heteroarilo ring que tiene de 5-10 átomos en el anillo y un anillo

heterociclilo que tiene de 5-10 átomos en el anillo;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-R^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ y $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

5 cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{F}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N-OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;

10 V se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{O-}$, $-\text{S-}$, $-\text{SO-}$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO-}$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO-}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N-O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ y $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

W se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO-}$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N-O-}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ y $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

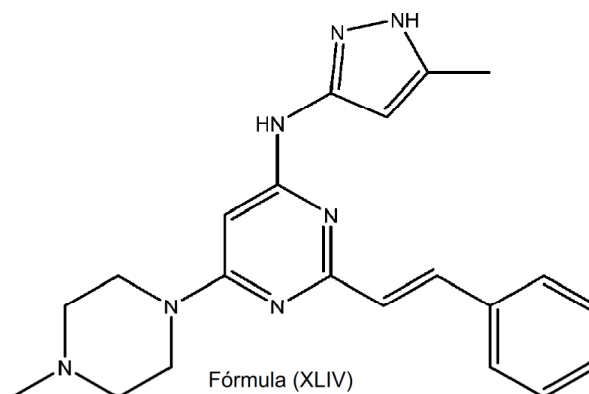
15 cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un grupo C_{1-4} opcionalmente sustituido o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 3-6 miembros;

cada $R^{6'}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-4} o dos $R^{6'}$ en el mismo átomo de carbono se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 3-8 miembros;

20 cada $R^{6''}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} , halógeno, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido o dos $R^{6''}$ en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros; y

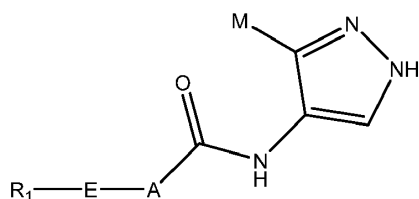
25 cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o dos R^7 en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es ENMD-2076. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (*E*)-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-stirilpirimidin-4-amina. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XLIV):



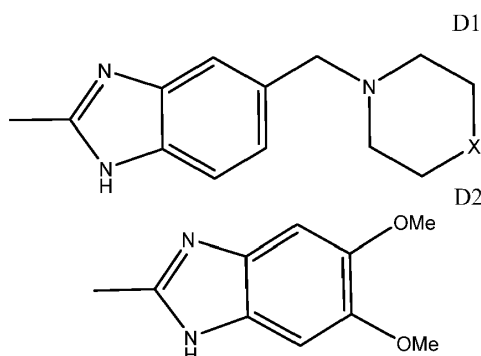
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.153.630; 7563787; y 8.114.870 y las Publicaciones de Solicitud de Patente n.º 2008/0200485 A1; 2007/0142368 A1; 2009/0264422 A1; 2011/0318393 A1; y 2009/0029992 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 8.153.630; 7563787; y 8.114.870 y las Publicaciones de Solicitud de Patente n.º 2008/0200485 A1; 2007/0142368 A1; 2009/0264422 A1; 2011/0318393 A1; y 2009/0029992 A1.

35 En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XLV):



Fórmula (XLV)

o una sal del mismo,
en donde M se selecciona entre un grupo D1 y un grupo D2:



5

y en donde:

(A) cuando M es un grupo D1:

X se selecciona entre O, NH y NCH₃;

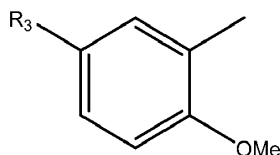
A se selecciona entre un enlace y un grupo NR₂ en donde R₂ es hidrógeno o metilo;

10 E se selecciona entre un enlace, CH₂, CH(CN) y C(CH₃)₂;

R₁ se selecciona entre:

- 15 (i) un grupo cicloalquilo de 3 a 5 miembros del anillo opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, metilamino, metilo o etilo;
- (ii) un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros del anillo que contiene 1 o 2 miembros heteroátomos del anillo seleccionados entre O, N, S y SO₂, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄), amino o hidroxilo; pero excluyendo 4-morfolinilo sin sustituir, tetrahidropiran-4-ilo sin sustituir, 2-pirrolidinilo sin sustituir y piperidin-4-ilo sin sustituir y 1-sustituido;

(iii) un grupo fenilo 2,5-sustituido de fórmula:



20

en donde (a) cuando X es NH o N-CH₃, R³ se selecciona entre cloro y ciano;

y (b) cuando X es O, R³ es CN;

(iv) un grupo CR₆R₇R₈ en donde R₆ y R₇ se seleccionan cada uno entre hidrógeno y metilo, y R₈ se selecciona entre hidrógeno, metilo, alquilsulfonilmetilo (C₁₋₄), hidroximetilo y ciano;

(v) un grupo piridazin-4-ilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo,

etilo, metoxi y etoxi;

(vi) un grupo imidazotiazol sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan entre metilo, etilo, amino, flúor, cloro, amino y metilamino; y

5 (vii) un grupo 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo opcionalmente sustituido o 2,3-dihidro-indol-1-ilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales en cada caso se seleccionan entre halógeno, ciano, amino, mono y dialquilamino C₁₋₄, CONH₂ o CONH-alquilamino (C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ en donde los grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o amino;

10 (viii) 3-piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, ciano, amino, mono y dialquilamino C₁₋₄, CONH₂ o CONH-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ en donde los grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o amino, pero excluyendo los compuestos [3-(5-morfolin-4-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-amida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico y 2,6-dimetoxi-N-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-nicotinamida;

15 (ix) tiomorfolina o un S-óxido o S,S-dióxido del mismo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, amino, mono y dialquilamino C₁₋₄, CONH₂ o CONH-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ en donde los grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o amino; y cuando E-A es NR₂, R₁ se selecciona adicionalmente entre:

20 (x) 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, ciclohexilo, 4-tetrahidropiranilo sin sustituir y *tert*-butilo;

(xi) un grupo NR₁₀R₁₁ en donde R₁₀ y R₁₁ son cada uno alquilo C₁₋₄ o R₁₀ y R₁₁ están unidos de modo que NR₁₀R₁₁ forme un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros del anillo que contienen opcionalmente un segundo miembro del anillo heteroátomo seleccionado entre O, N, S y SO₂, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, amino o hidroxilo;

25 (xii) piridona opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, ciano, amino, mono y dialquilamino C₁₋₄, CONH₂, CONH-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ en donde los grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, metoxi o amino;

cuando E-A es C(CH₃)₂NR₂ o CH₂-NR₂, R₁ se selecciona adicionalmente entre:

(xiii) 2-furilo sin sustituir y 2,6-difluorofenilo; y

30 cuando E-A es C(CH₃)₂NR₂, R₁ se selecciona adicionalmente entre:

(xiv) fenilo sin sustituir; y

cuando E es CH₂, R₁ se selecciona adicionalmente entre:

(xv) tetrahidropiran-4-ilo sin sustituir; y

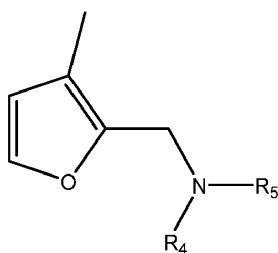
(B) cuando M es un grupo D2:

35 A se selecciona entre un enlace y un grupo NR₂ en donde R₂ es hidrógeno o metilo;

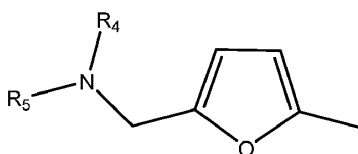
E se selecciona entre un enlace, CH₂, CH(CN) y C(CH₃)₂;

R₁ se selecciona entre:

(xvi) un grupo 3-furilo 2-sustituido de la fórmula:



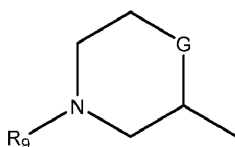
en donde R_4 y R_5 son iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} alquilo, o R_4 y R_5 están unidos de modo que NR_4R_5 forme un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contienen opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo seleccionado entre O, NH, NMe, S o SO_2 , estando el anillo saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, metilamino, metilo o etilo; (xvii) un grupo 2-furilo 5-sustituido de la fórmula:



en donde R_4 y R_5 son iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} alquilo, o R_4 y R_5 están unidos de modo que NR_4R_5 forme un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contienen opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo seleccionado entre O, NH, NMe, S o SO_2 , estando el grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, flúor, amino, metilamino, metilo o etilo;

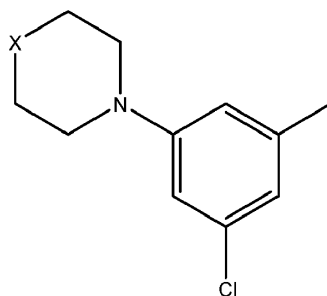
con la condición de que el compuesto no sea ácido 5-piperidin-1-ilmetil-furan-2-carboxílico [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-amida;

(xviii) un grupo de la fórmula:



en donde R_9 es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo; G es CH, O, S, SO, SO_2 o NH y el grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre hidrocarbilo C_{1-4} , hidroxilo, hidrocarbilo C_{1-4} , flúor, amino, mono y dialquilamino C_{1-4} y en donde los grupos hidrocarbilo C_{1-4} e hidrocarbilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con hidroxilo, flúor, amino, mono o dialquilamino C_{1-4} ; y

(xix) un grupo fenilo 3,5-disustituido de la fórmula:



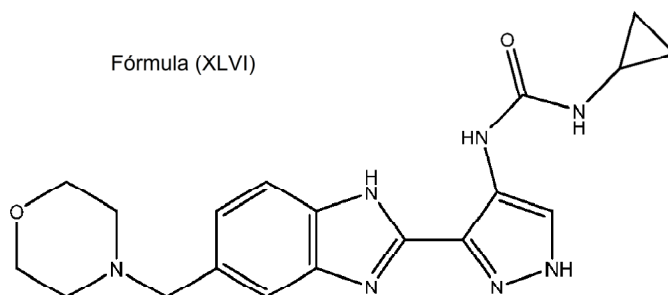
en donde X se selecciona entre O, NH y NCH_3 ; y

(C) cuando M es un grupo D1:

y X es O; A es un grupo NR_2 en donde R_2 es hidrógeno; E es un enlace; y R_1 es 2,6-difluorofenilo; entonces el compuesto de la Fórmula (XLV) es una sal de adición de ácido seleccionada entre sales formadas con un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácidos acético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico),

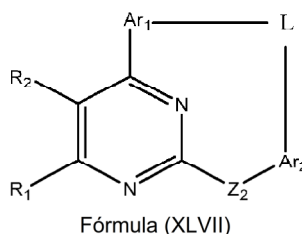
aspártico (por ejemplo, L-aspártico), bencenosulfónico, benzoico, alcanfórico (por ejemplo, (+) alcanfórico), cáprico, caprílico, carbónico, cítrico, ciclámico, dodecanoato, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, clorhídrico, isetiónico, isobutírico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico y ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, nicotínico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico (por ejemplo, (+)-L-tartárico), tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), valérico y xinafoico.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es AT-9283. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es 1-ciclopropil-3-(3-(5-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (XLVI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.399.442 y 7.977.477 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0004232 A1; 2014/0010892 A1; 2011/0224203 A1; y 2007/0135477. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto descrito en las Patentes U.S. n.º 8.399.442 y 7.977.477 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0004232 A1; 2014/0010892 A1; 2011/0224203 A1; y 2007/0135477.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XLVII):



en donde:

R^1 y R^2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenoilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinoilo, arilsulfonilo, arilsulfinoilo, aminosulfonilo, $-SR^3$, $R^4S(O)R^6$, $R^4S(O)_2R^6$, $R^4C(O)N(R^5)R^6$, $R^4SO_2N(R^5)R^6$, $R^4N(R^5)C(O)R^6$, $R^4N(R^5)SO_2R^6$, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$ y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

cada R^3 , R^4 , y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente

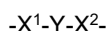
sustituidos;

Z^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, $-N(R^7)-$, $-N(R^7)alquil\ C_{1-2}-$ y $-alquil\ C_{1-2}N(R^7)-$;

5 cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

Ar^1 y Ar^2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

10 L es un grupo de fórmula:



en donde X^1 se une a Ar^1 y X^2 se une a Ar^2 , y en donde X^1 , X^2 e Y se seleccionan tal que el grupo L tiene entre 5 y 15 átomos en la cadena normal,

15 X^1 y X^2 son cada uno independientemente un grupo heteroalquilo que contiene al menos un átomo de oxígeno en la cadena normal,

Y es un grupo de fórmula $-CR^a=CR^b-$ o un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido,

20 en donde R^a y R^b cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, o

R^a y R^b pueden unirse de manera que cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquenoilo o cicloheteroalquenoilo;

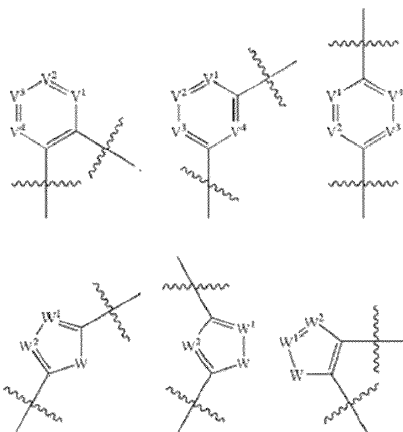
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un N-óxido del mismo.

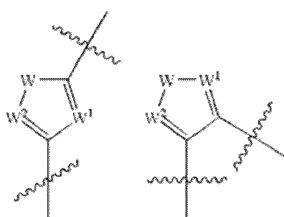
25 En algunas realizaciones Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, $-N(R^7)-$ y $-S-$. En una realización específica Z^2 es $-N(R^7)-$. En una realización aún más específica Z^2 es $-N(H)-$.

Ar^1 y Ar^2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo y pueden ser restos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. En algunas realizaciones cada uno de Ar^1 y Ar^2 es un resto monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones cada uno de Ar^1 y Ar^2 son un resto monocíclico.

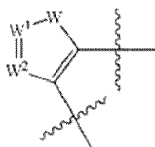
En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

30





y



en donde V^1 , V^2 , V^3 y V^4 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y C(R^{10});

5 W se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR^{10} ;

W^1 y W^2 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CR^{10} ;

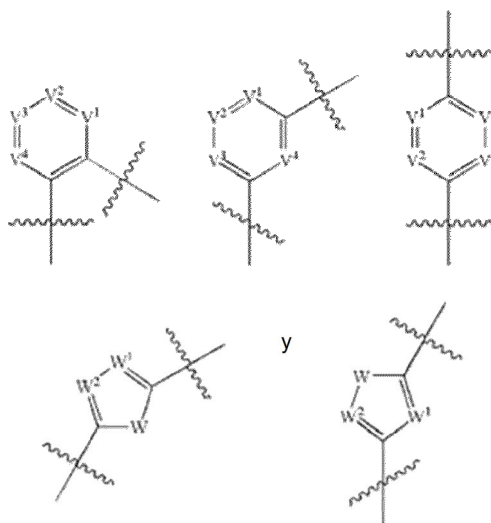
en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, haloalquilo, haloalquenoilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenoilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoiloxi, alquiniiloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-COOH$, $-COR_3$, $-COOR_3$, $-CONHR^3$, $-NHCOR_3$, $-NHCOOR_3$, $-NHCONHR^3$, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, $-SR_3$, $R^4S(O)R^6$, $R^4S(O)_2R^6$, $R^4C(O)N(R^5)R^6$, $R^4SO_2N(R^5)R^6$, $R^4N(R^5)C(O)R^6$, $R^4N(R^5)SO_2R^6$, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$ y acilo, cada uno de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos,

10

15

en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

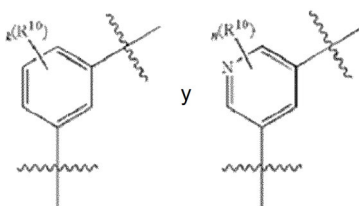
En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



20

en donde V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , W, W^1 , W^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

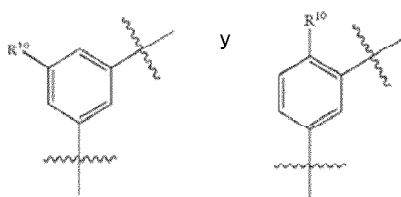
En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



en donde cada R^{10} es independientemente como se ha definido anteriormente,

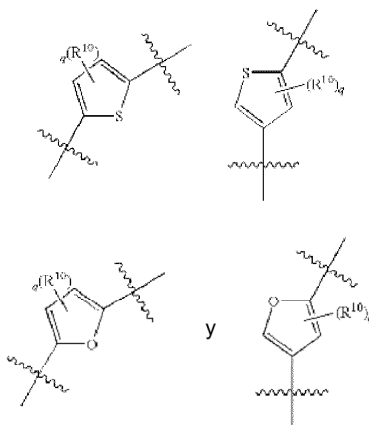
k es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y
 n es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2.

5 En aún una realización adicional, Ar^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde R^{10} es como se ha definido anteriormente.

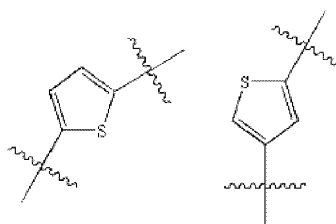
En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

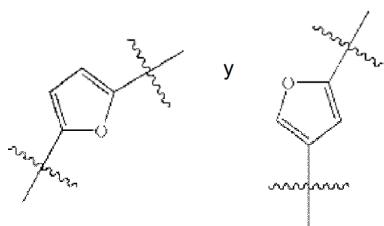


10

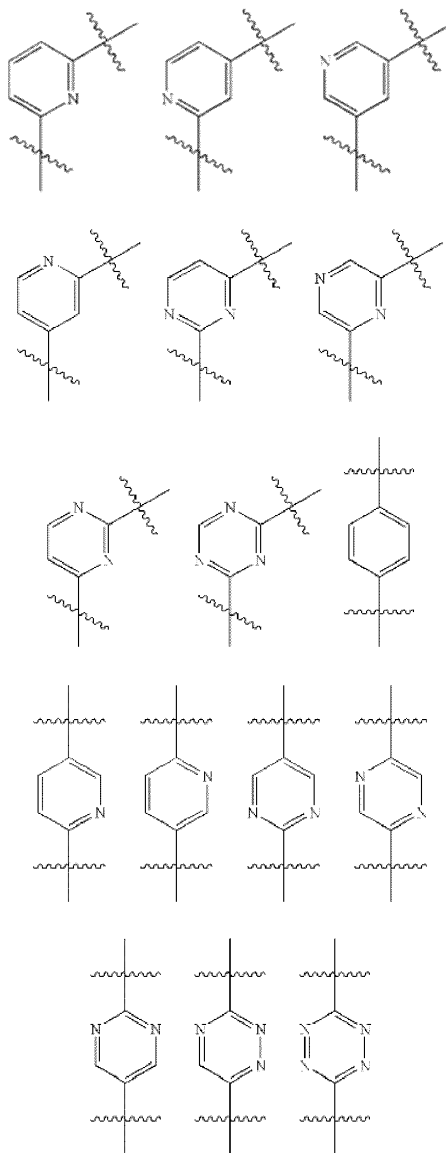
en donde cada R^{10} es independientemente como se ha definido anteriormente, y
 q es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2.

En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

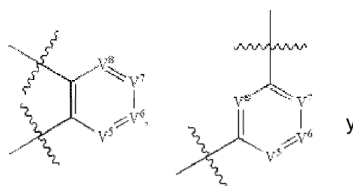


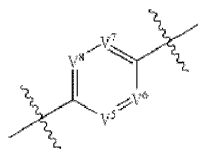


En algunas realizaciones Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



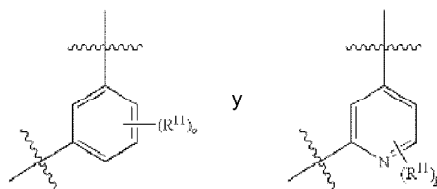
En algunas realizaciones Ar^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:





en donde V^5 , V^6 , V^7 y V^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N, y C(R^{11}),
 en donde cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alquenilo,
 alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo,
 5 arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo,
 cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo,
 alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi,
 benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -
 10 COR₃, -COOR₃, -CONHR₃, -NHCOR₃, -NHCOOR₃, -NHCONHR₃, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo,
 alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, -SR₃, $R^4S(O)R^6$ -, $R^4S(O)_2R^6$ -, $R^4C(O)N(R^5)R^6$ -,
 $R^4SO_2N(R^5)R^6$ -, $R^4N(R^5)C(O)R^6$ -, $R^4N(R^5)SO_2R^6$ -, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$ - y acilo, cada uno de los cuales puede estar
 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones Ar^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

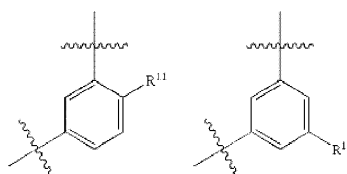


en donde cada R^{11} es independientemente como se ha definido anteriormente

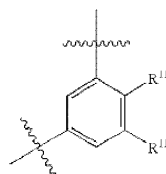
o es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

p es un número entero seleccionado entre el grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3.

En algunas realizaciones Ar^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

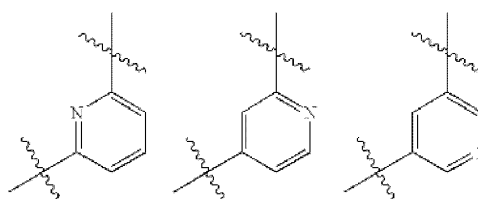


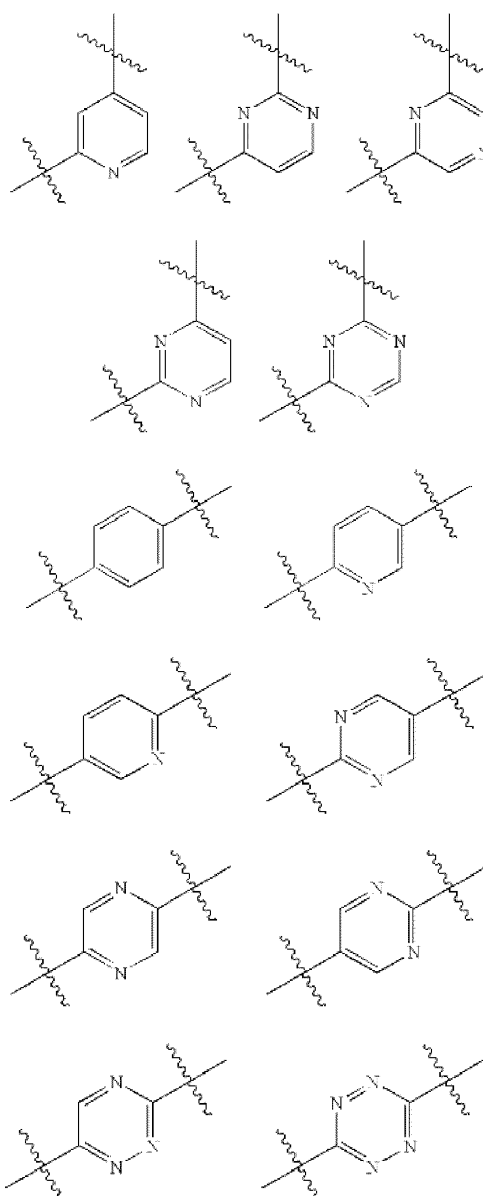
y



en donde cada R^{11} es como se ha definido anteriormente.

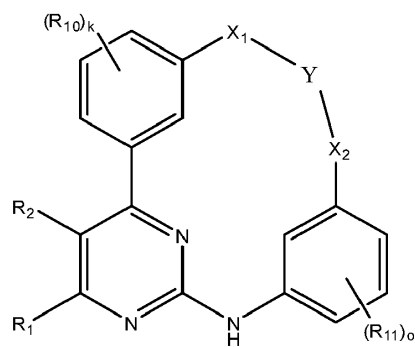
En una realización aún más, Ar^2 se selecciona del grupo que consiste en:





5

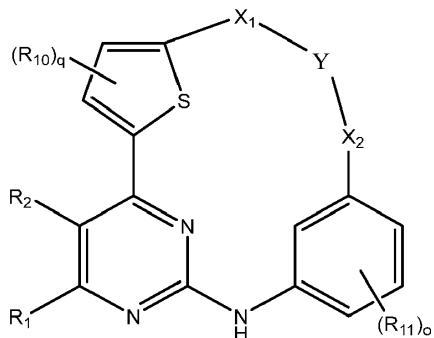
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XLVIII):



Fórmula (XLVIII)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , k y o son como se han definido anteriormente.

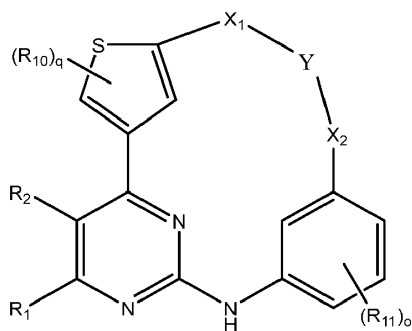
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (XLIX):



Fórmula (XLIX)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

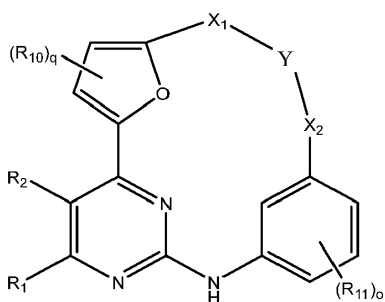
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (L):



Fórmula (L)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

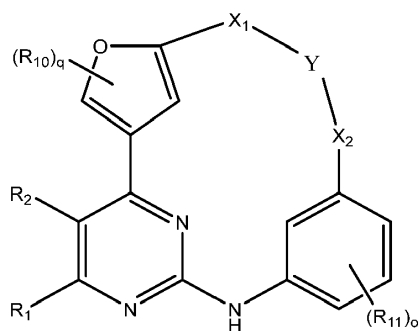
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LI):



Fórmula (LI)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

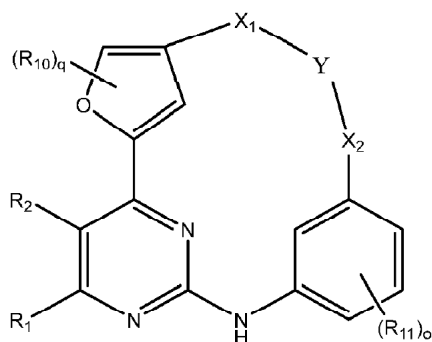
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LII):



Fórmula (LII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

- 5 En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LIII):



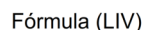
Fórmula (LIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q y o son como se han definido anteriormente.

- 10 En realizaciones en donde el inhibidor de JAK-2 tiene un compuesto de Fórmulas (XLVII)-(LIII), X^1 , X^2 e Y se eligen de manera que haya entre 5 y 15 átomos en la cadena normal. En una realización, X^1 , X^2 e Y se eligen de manera que haya entre 6 y 15 átomos en la cadena normal. En una realización específica, X^1 , X^2 e Y se eligen de manera que haya 7 átomos en la cadena normal. En otra realización específica, X^1 , X^2 e Y se eligen de manera que haya 8 átomos en la cadena normal.

- 15 En realizaciones en donde el inhibidor de JAK-2 tiene un compuesto de Fórmulas (XLVII)-(LIII), X^1 y X^2 son cada uno independientemente un grupo heteroalquilo que contiene al menos un átomo de oxígeno en la cadena normal. En algunas realizaciones X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) -Oalquil (C_{1-5})-, (b) -alquil (C_{1-5})O- y (c) -alquil (C_{1-5})Oalquilo (C_{1-5}). En algunas realizaciones X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) -OCH₂-, (b) -CH₂O-, (c) -OCH₂CH₂-, (d) -CH₂CH₂O-, (e) -CH₂OCH₂- y (f) -CH₂CH₂OCH₂-. En una realización específica X^1 es -OCH₂-. En otra realización específica X^1 es -CH₂O-. En otra realización específica X^1 es -OCH₂CH₂-. En otra realización específica X^1 es -CH₂CH₂O-. En otra realización específica X^1 es -CH₂OCH₂-. En otra realización específica X^1 es -CH₂CH₂OCH₂-. En algunas realizaciones X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) -Oalquil (C_{1-5})-, (b) -alquil (C_{1-5})O- y (c) -alquil (C_{1-5})Oalquilo (C_{1-5}). En algunas realizaciones X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) -OCH₂-, (b) -CH₂O-, (c) -OCH₂CH₂-, (d) -CH₂CH₂O-, (e) -CH₂OCH₂- y (f) -CH₂CH₂OCH₂-. En una realización específica X^2 es -OCH₂-. En otra realización específica X^2 es -CH₂O-. En otra realización específica X^2 es -OCH₂CH₂-. En otra realización específica X^2 es -CH₂CH₂O-. En otra realización específica X^2 es -CH₂OCH₂-. En otra realización específica X^2 es -CH₂CH₂OCH₂-.
20
25

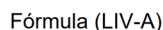
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es pacritinib. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (*E*)-4⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-6,11-dioxa-3-aza-2(4,2)-pirimidin-1,4(1,3)-dibencenaciclododecan-8-eno. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es la estructura química mostrada en la Fórmula (LIV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en las Patentes U.S. n.º 8.143.255; 8153632; y 8.415.338 y las Publicaciones de Solicitud de Patente n.º 2009/0258886 A1; 2012/0142680 A1; 2012/0196855 A1; y 2013/0172338 A1. La preparación y las propiedades de este inhibidor de JAK-2 son conocidas por los expertos en la materia y, por ejemplo, se describen en: Hart *et al.*, SB1518, un nuevo inhibidor de JAK2 macrocíclico basado en pirimidina para el tratamiento de neoplasias mieloides y linfoides, *Leukemia* 2011, 25, 1751-1759; Hart *et al.*, Pacritinib (SB1518), un inhibidor de JAK2/FLT3 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, *Blood Cancer J.*, 2011, 1(11), e44; William *et al.* Descubrimiento del macrociclo 11-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-14,19-dioxa-5,7,26-triaza-tetracilo[19,3.1,1(2,6).1(8,12)]heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaeno (SB1518), una potente tirosina cinasa-3 similar a Janus cinasa 2/fms (Inhibidor de JAK2/FLT3) para el tratamiento de mielofibrosis y linfoma. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4638-4658; Poulsen *et al.* Diseño basado en la estructura de inhibidores de cinasas macrocíclicas ligados al oxígeno: descubrimiento de SB1518 y SB1578, potentes inhibidores de la cinasa 2 de Janus (JAK2) y la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3). *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2012, 26, 437-450.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 se selecciona entre las estructuras desveladas en las Patentes U.S. n.º 8.143.255; 8.153.632; y 8.415.338 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2009/0258886 A1; 2012/0142680 A1; 2012/0196855 A1; y 2013/0172338 A1.

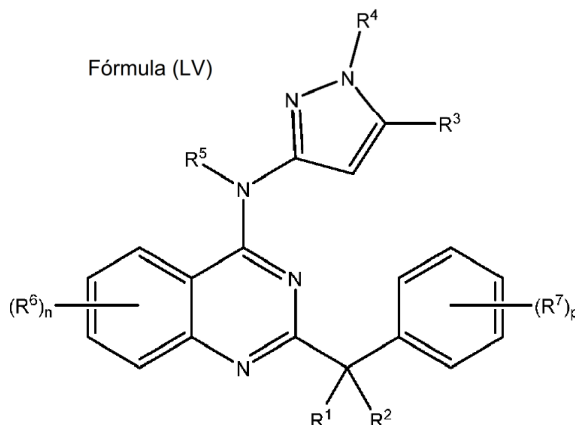
En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (E)-4⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-6,11-dioxa-3-aza-2(4,2)-pirimidin-1(2,5)-furana-4(1,3)-benzenaciclodecafan-8-eno. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (9E)-15-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1,1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaeno. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es la estructura química mostrada en la Fórmula (LIV-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación y las propiedades de este inhibidor de JAK-2 son conocidas por los expertos en la materia y, por ejemplo, se describen en: Madan *et al.*, SB1578, un nuevo inhibidor de JAK2, FLT3 y c-Fms para el tratamiento de la artritis reumatoide, J. Immunol. 2012, 189, 4123-4134 y William *et al.*, Descubrimiento del macrociclo (9E)-15-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triazatetraciclo[18,3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaeno (SB1578), un potente inhibidor de janus cinasa 2/tirosina similar a fms cinasa3 (JAK2/FLT3) para el tratamiento de la artritis reumatoide. J. Med. Chem. 2012, 55, 2623-2640.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto seleccionado entre las estructuras desveladas en la Patente U.S. n.º 8.349.851 y las Publicaciones de Solicitud de Patente n.º 2010/0317659 A1, 2013/0245014, 2013/0296363

A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ y R² se seleccionan entre (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue a continuación:

- 5 (i) R¹ y R² juntos forman =O, =S, =NR⁹ o =CR¹⁰R¹¹;
- (ii) R¹ y R² son ambos -OR⁸, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxacicloalquilo;
- (iii) R¹ es hidrógeno o halo; y R² es halo; y
- 10 (iv) R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z y -C(O)OR^w; y R² es halo o -OR⁸; y
- (v) R¹ es halo, deuterio, -OR¹², -NR¹³R¹⁴ o -S(O)_qR¹⁵; y R² es hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v y -R^xNR^yR^z;
- 15 R³ es hidrógeno, halo, alquilo, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;
- R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;
- cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰ y -R^xS(O)_qR^v;
- cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo o -R^xOR^w;
- 20 R⁸ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo;
- R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o -C(O)OR⁸;
- 25 R¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -C(O)R^v, -C(O)OR^w y -C(O)NR^yR^z, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;
- R¹³ y R¹⁴ se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

(ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio y en donde el heterociclilo también está opcionalmente sustituido con oxo;

R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo (C_{2-6}), alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado entre alquilo, hidroxilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, hidroxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, haloarilo y amino;

R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^{19} y R^{20} cada uno de es independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un a heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^y y R^z cada uno de es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o haloalquilo;

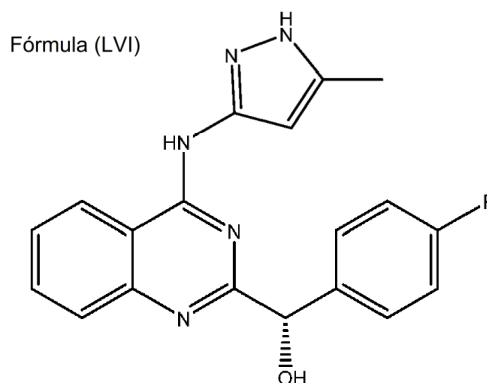
(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un a heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-4;

p es 0-5; y

cada q es independientemente 0, 1 o 2.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es AC-410 (disponible de Ambit Biosciences). En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol. En una realización, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química de Fórmula (LVI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de clorhidrato de (4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol racémico describe en los Ejemplos 3 y 12 de la Patente U.S. n.º 8.349.851. También se pueden usar otros métodos de preparación conocidos por un experto en la materia. La preparación de Fórmula (LVI) también se describe en los siguientes párrafos.

La preparación de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona se realiza mediante las siguientes dos etapas (A y B). Etapa A: A una solución de 4-cloroquinazolin-2-carboxilato de etilo (0,6 g, 2,53 mmol) en THF (6 ml) a -40 °C., se le añadió gota a gota una solución 1 M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (3 ml, 3,0 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a -40 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió añadiendo una solución 0,5 N de HCl (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-hexanos como eluyente. Se obtuvo (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona en forma de un sólido de color amarillo claro (440 mg, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,42 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 287 (M+H)⁺. Etapa B: A una solución de (4-cloroquinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanona (84 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron DIEA (0,103 ml, 0,6 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-amina (88 mg, 0,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. durante una noche. La reacción se interrumpió añadiendo agua y el precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH para dar (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (30 mg, 29 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,9-7,7 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), 10,66 (s, 1H), 12,20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M+H)⁺.

A una solución de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona (60 mg, 0,172 mmol) en 1:1 MeOH/THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (64 mg, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de unas gotas de acetona y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se purificó en HPLC para proporcionar (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (18 mg, 30 %); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,83 (s a, 1H), 6,40 (s a, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,79 (s, 2H), 8,57 (s a, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺.

A una suspensión de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (2,3 g) en MeOH al 30 %/DCM (60 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml). Después de que todo el material sólido se hubo disuelto, la mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió CH₃CN al 30 %/H₂O (80 ml) y la mezcla se sonicó hasta que todo el material sólido se hubo disuelto. La mezcla se congeló y se liofilizó durante una noche para proporcionar clorhidrato de (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol (100 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (qt, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 12,16 (s, 1H), 14,51 (b, 1H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺. Fórmula LVI, (S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol, puede obtenerse a partir de esta preparación mediante separación cromatográfica líquida quiral de los enantiómeros, o mediante otras técnicas bien conocidas para la resolución de enantiómeros, tales como los descritos en: Eliel *et al.*, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, Nueva York, 1994.

En otra realización, el inhibidor de JAK-2 es (R)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol, que también se conoce en la técnica por ser activo como inhibidor de JAK-2. En una realización, el inhibidor de JAK-2 es (4-fluorofenil)(4-((5-etil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol racémico, que también se conoce en la técnica por ser activo como inhibidor de JAK-2.

En algunas realizaciones preferidas, los inhibidores de JAK-2 que tienen Fórmulas (LV) o (LVI) se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, incluida la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de un material de partida aquiral, o resolución de

una mezcla racémica o enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica o derivatización en aductos diastereoméricos, seguido de separación.

En una realización, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI), I, que comprende resolver (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanol racémico con cromatografía quiral. En algunas realizaciones, los dos enantiómeros individuales se separan usando una columna quiral, en donde la fase estacionaria es gel de sílice recubierto con un selector quiral tal como tris-(3,5-dimetilfenil)carbamoil celulosa.

En otra realización, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI), I, que comprende la etapa de reducir la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona, preparada como se ha descrito anteriormente o por otros métodos conocidos por un experto en la materia, con hidrógeno en presencia de un catalizador quiral. La cetona quiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona puede reducirse predominantemente a un único producto enantiomérico con un sistema reductor quiral de "tipo A" o "tipo B", en donde el tipo A y el tipo B se diferencian entre sí únicamente por tener auxiliares quirales de quiralidades opuestas. En algunas realizaciones, el catalizador quiral es [(S)-P-Phos RuCl₂ (S)-DAIPEN].

En algunas realizaciones, la reducción de la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en presencia de un catalizador quiral se realiza en alcohol isopropílico como disolvente. En algunas realizaciones, la reducción de la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona en presencia de un catalizador quiral se realiza en una mezcla de alcohol isopropílico y agua como disolvente. En algunas realizaciones, se usan alcohol isopropílico y agua en una relación de 1:1, 8:1 o 9:1. En una realización, se usa DMSO como codisolvente en la reacción. En una realización, se usa DMSO se usa al 10, 20 o 30 % en base a la cantidad total de mezcla de alcohol isopropílico y agua. En algunas realizaciones, se usan alcohol isopropílico, DMSO y agua en una relación de 1:1:1, 4:4:0,5, 8:1:1, 47:47:6, 41:58:1, 44:50:6 o 18:79:3. En algunas realizaciones, se usan alcohol isopropílico, DMSO y agua en una relación de 41:58:1. En algunas realizaciones, se usan alcohol isopropílico y DMSO en una relación de 1:1. En algunas realizaciones, la reducción se realiza en presencia de una base, tal como hidróxido potásico, *tert*-butoxido potásico y otros. En algunas realizaciones, la base se usa en 2-15 % mol, en una realización, 2 % mol, 5 % mol, 10 % mol, 12,5 % mol o 15 % mol. En algunas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura de 40-80 °C, en una realización, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C u 80 °C. En algunas realizaciones, la reducción se realiza a una temperatura de 70 °C. En algunas realizaciones, la reducción se realiza a una presión de 0,4 MPa (4 bar) a 3 MPa (30 bar), en una realización, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2,0, 2,5 o 3 MPa (4, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 bar). En algunas realizaciones, la reducción se realiza a una presión de 0,4 MPa (4 bar). En algunas realizaciones, la carga de catalizador en la reacción es 100/1, 250/1, 500/1, 1000/1, 2000/1, 3000/1, 4000/1, 5000/1, 7000/1, 10.0000/1 o 20.000/1. En algunas realizaciones, la carga de catalizador en la reacción es 2000/1 o 4000/1.

En otra realización, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI), I, que comprende la etapa de reducir la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona con una cetoeductasa por ejemplo, alcohol deshidrogenasa). Véase Moore *et al.*, Acc. Chem. Res. 2007, 40, 1412-1419; Daussmann *et al.*, Engineering in Life Sciences 2006, 6, 125-129; Schlummer *et al.*, Specialty Chemicals Magazine 2008, 28, 48-49; Osswald *et al.*, Chimica Oggi 2007, 25 (Supl.), 16-18; y Kambourakis *et al.*, PharmaChem 2006, 5(9), 2-5.

En otra realización más, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI), I, que comprende la etapa de reducir la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona con un agente reductor (por ejemplo, reactivos de borano o borohidruro) en presencia de un catalizador quiral. En algunas realizaciones, el agente reductor es un reactivo de borano o un borohidruro. En algunas realizaciones, el catalizador quiral es una oxazaborolidina quiral. Véase, Cory *et al.*, Tetrahedron Letters 1996, 37, 5675; y Cho, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 443.

En otra realización, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI) que comprende la etapa de reducir la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona a través de hidrosililación asimétrica, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. n.º 2008/0269490.

En otra realización más, se desvela en el presente documento un método para la preparación del compuesto de Fórmula (LVI), I, que comprende la etapa de reducir la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona a través de hidrogenación de transferencia catalizada por un complejo de iridio, como se describe en Malacea *et al.*, Coordination Chemistry Reviews 2010, 254, 729-752.

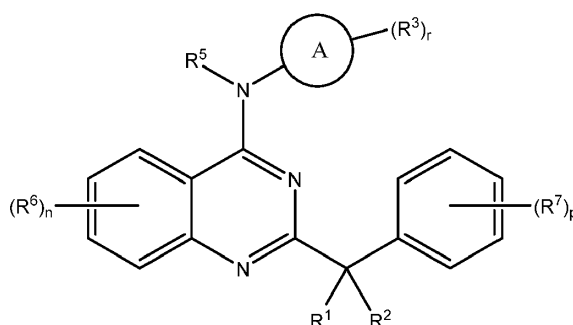
Los materiales de partida usados en la síntesis del compuesto de Fórmula LVI proporcionado en este documento están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante un método conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, la cetona aquiral (4-fluorofenil)(4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)quinazolin-2-il)metanona puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en las Patentes U.S. n.º 8.349.851, presentada el 8 de enero de

2013 y 8.703.943, presentada el 22 de abril de 2014.

En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos incluyen uno o más inhibidores de JAK-2 descritos en la Publicación de Solicitud PCT n.º 2012/030914, publicada el 8 de marzo de 2012. En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK-2 tienen la estructura de Fórmula (LV-A):

5

Fórmula (LV-A)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es azolilo distinto de pirazolilo;

R¹ y R² se seleccionan entre (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como sigue a continuación:

- 10 (i) R¹ y R² forman juntos =O, =S, =NR⁹ o =CR¹⁰Rⁿ;
- (ii) R¹ y R² son ambos -OR⁸, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo o heterociclilo en donde el cicloalquilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, deuterio, alquilo, haloalquilo, -OR, -N(R)₂ y -S(O)_qR y en donde el heterociclilo contiene de uno a dos heteroátomos en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre O, NR²⁴, S, S(O) y S(O)₂;
- 15 (iii) R¹ es hidrógeno o halo; y R² es halo;
- (iv) R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, deuterio, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ciano, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -C(O)N(R²²)₂; y
- 20 (v) R¹ es halo, deuterio, -OR¹², -NR¹³R¹⁴ o -S(O)_qR¹⁵; y R² es hidrógeno, deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v y -R^xNR^yR^z;
- 25 R³ es hidrógeno, deuterio, halo, alquilo, ciano, haloalquilo, deuterioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo o alcoxi;
- R⁵ es hidrógeno o alquilo; cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰ y -R^xS(O)_qR^v;
- cada R⁷ es independientemente halo, alquilo, haloalquilo o -R^xOR^w;
- R es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 30 R⁹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o amino;
- R¹⁰ es hidrógeno o alquilo;
- R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o -C(O)OR⁸;

R^{12} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ y $-C(O)NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, en una realización, de uno a cuatro, en una realización, de uno a tres, en una realización, uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{13} y R^{14} se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^{13} es hidrógeno o alquilo; y R^{14} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ y $-S(O)_qR^v$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, en una realización, de uno a cuatro, en una realización, de uno a tres, en una realización, uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio; o

(ii) R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo están sustituidos con uno o más, en una realización, de uno a cuatro, en una realización, de uno a tres, en una realización, uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con oxo; R^{15} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-C(O)NR^yR^z$ o $-NR^yR^z$, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, en una realización, de uno a cuatro, en una realización, de uno a tres, en una realización, uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquiltio;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q^1 , cada Q^1 independientemente seleccionado entre alquilo, hidroxilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, haloarilo y amino;

R^{19} y R^{20} se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^{19} y R^{20} cada uno de es independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionados entre halo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

R^{21} es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo o cicloalquilo;

cada R^{22} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo o cicloalquilo; o ambos R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo;

R^{23} es alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo;

R^{24} es hidrógeno o alquilo;

cada R^x es independientemente alqueno o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;

R^w es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o haloalquilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^y y R^z cada uno de es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o haloalquilo; o

(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que están

opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-4;

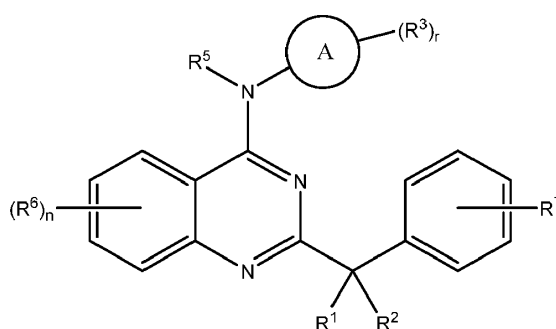
p es 0-5;

5 cada q es independientemente 0, 1 o 2; y

r es 1-3.

En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-A) tiene la estructura de Fórmula (LV-B):

Fórmula (LV-B)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alquénilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰ y -R^xS(O)_qR^v;

15 R⁷ es halo;

R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; en donde R¹⁸ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos Q¹, cada Q¹ independientemente seleccionado entre alquilo, hidroxilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, carboxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, haloarilo y amino;

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R¹⁹ y R²⁰ cada uno de es independientemente hidrógeno o alquilo; o

(ii) R¹⁹ y R²⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionados entre halo, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

cada R^x es independientemente alquileno o un enlace directo;

R^v es hidrógeno, alquilo, alquénilo o alquinilo;

R^y y R^z se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R^y y R^z cada uno de es independientemente hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo o haloalquilo;

o

(ii) R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 grupos cada uno independientemente seleccionado entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi;

n es 0-3;

5 cada q es independientemente 0, 1 o 2; y

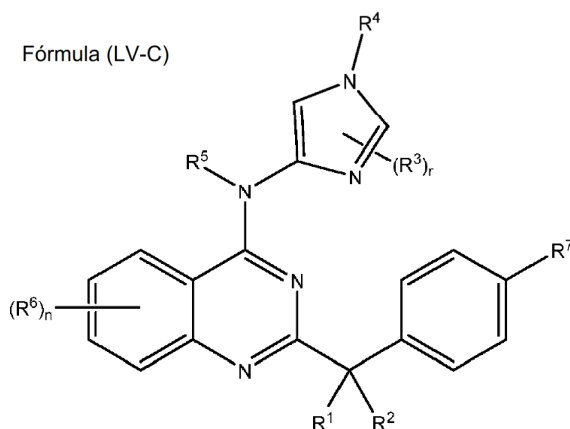
r es 1-3.

En algunas realizaciones preferidas del inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-A) o (LV-B), R³ es hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones preferidas del inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-A) o (LV-B), A es imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo.

10 En algunas realizaciones preferidas del inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-A) o (LV-B), R⁷ es flúor.

En algunas realizaciones preferidas, el inhibidor de Fórmula (LV-A) de JAK-2 tiene la estructura de Fórmula (LV-C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R¹ y R² se seleccionan como sigue a continuación:

15 (i) R¹ y R² juntos forman =O;

(ii) R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxacicloalquilo o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, deuterio, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ciano, =O e hidroxilo;

(iii) R¹ es hidrógeno o halo; y R² es halo;

20 (iv) R¹ es alquilo y R² es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo o alcoxi; o

(v) R¹ es halo, hidroxilo o alcoxi; y R² es hidrógeno o alquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

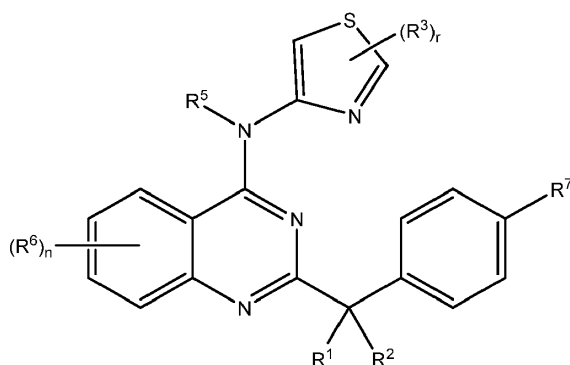
25 R⁷ es halo; y

n es 0-3.

En algunas realizaciones preferidas del inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-C), n es 0.

En algunas realizaciones preferidas, el inhibidor de fórmula JAK-2 (LV-A) tiene la estructura de fórmula (LV-D):

Fórmula (LV-D)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R¹ y R² se seleccionan como sigue a continuación:

(i) R¹ y R² juntos forman =O;

5 (ii) R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxacicloalquilo o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, deuterio, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ciano, =O e hidroxilo;

(iii) R¹ es hidrógeno o halo; y R² es halo;

(iv) R¹ es alquilo y R² es hidrógeno, alquilo, halo, hidroxilo o alcoxi; o

10 (v) R¹ es halo, hidroxilo o alcoxi; y R² es hidrógeno o alquilo; R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁵ es hidrógeno o alquilo;

R⁷ es halo; y

n es 0-3.

En algunas realizaciones preferidas del inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-D), n es 0.

15 En algunas realizaciones preferidas, el inhibidor de JAK-2 de Fórmula (LV-D) se selecciona del grupo que consiste en:

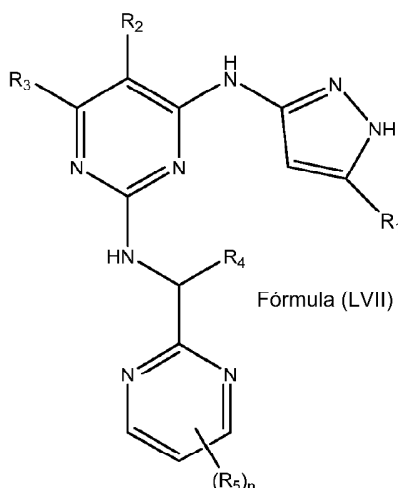
(4-fluorofenil)(4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)amino)quinazolin-2-il)metanol; (4-((1*H*-imidazol-4-il)amino)quinazolin-2-il)(4-fluorofenil)metanol;

(4-fluorofenil)(4-(tiazol-4-ilamino)quinazolin-2-il)metanol;

20 (4-fluorofenil)(4-((5-metiltiazol-2-il)amino)quinazolin-2-il)metanol; y 2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-N-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)quinazolin-4-amina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LVII):



que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^1 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo de 3-5 miembros o heterociclilo de 3-5 miembros; en donde R^1 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^6 ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^7 ;
- 10 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, (alquil C_{1-6})₂N-S(O)₂-NH-, (alquil C_{1-6})NH-S(O)₂-NH-, NH₂-S(O)₂-NH-, (alquil C_{1-6})₂N-S(O)₂-N-(alquil C_{1-6})-, (alquil C_{1-6})NH-S(O)₂-N-(alquil C_{1-6})-, NH₂-S(O)₂-N-(alquil C_{1-6})-, N-(alquil C_{1-6})-N-(alquilsulfonil C_{1-6})amino, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo- R^{19} o heterociclilo- R^{21} ; en donde R^2 y R^3 independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R^8 ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^9 ;
- 20 R^4 se selecciona entre ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcanilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alcocarbonilo C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^{10} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{11} ;
- 25 R^5 se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en donde R^5 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^{12} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{13} ;
- 30 $n = 0, 1, 2$ o 3 ; en donde los valores de R^5 pueden ser iguales o diferentes;
- 35 R^6, R^8, R^{10} y R^{12} se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})amino, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanilamino C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquil $C_{1-6}S(O)_a$ en donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N-(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo o heterociclilo; en donde R^6, R^8, R^{10} y R^{12} independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^{14} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con
- 40

un grupo seleccionado de R¹⁵;

- 5 R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo; en donde R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ y R¹⁵ independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁶;
- 10 R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoíloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹⁴ y R¹⁶ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R¹⁷; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁸;
- 15 R¹⁷ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N-metil-N-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo, N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo o N-metil-N-etilsulfamoílo; y
- 20 R¹⁹ y R²¹ se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- o -N(R²⁶)SO₂-; en donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y s es 0-2;
- 25 R¹⁸ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoílo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula (LVII), en donde: R¹ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoíloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)amino, alcanoilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo de 3-5 miembros o heterociclilo de 3-5 miembros; en donde R¹ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁶; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁷;
- 35 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoíloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo-R¹⁹- o heterociclilo-R²¹-; en donde R² y R³ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R⁸; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁹;
- 40 R⁴ se selecciona entre ciano, carboxi, carbamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcanoílo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en donde R⁴ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹¹;
- 45 R⁵ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinoílo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆, alcanoíloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoílo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, N,N-(alquil C₁₋₆)sulfamoílo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en donde R⁵ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R²; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido
- 50

- con un grupo seleccionado de R¹³;
- n = 0, 1, 2 o 3; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;
- 5 R⁶, R⁸, R¹⁰ y R¹² se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilo o heterocicilo; en donde R⁶, R⁸, R¹⁰ y R¹² independientemente entre sí, pueden substituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁴; y en donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de R¹⁵;
- 10
- 15 R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R⁷, R⁹, R¹¹, R¹³ y R¹⁵ independientemente entre sí, pueden substituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁶;
- 20 R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilo o heterocicilo; en donde R¹⁴ y R¹⁶ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente substituido sobre carbono por uno o más R¹⁷; y en donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de R¹⁸;
- 25 R¹⁷ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; y
- 30
- R¹⁹ y R²¹ se seleccionan independientemente entre -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- o -N(R²⁶)SO₂-; en donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y s es 0-2;
- 35 R¹⁸ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula (LVII), en donde: R¹ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilo de 3-5 miembros o heterocicilo de 3-5 miembros; en donde R¹ puede substituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁶; y en donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de R⁷,
- 45 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, N-(alquil C₁₋₆)-N-(alquilsulfonil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilo-R¹⁹- o heterocicilo-R²¹-; en donde R² y R³ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente substituido sobre carbono por uno o más R⁸; y en donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de R⁹;
- 50

5	R ⁴	se selecciona entre ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C ₁₋₆ , alquenilo C ₂₋₆ , alquinilo C ₂₋₆ , alcanoilo C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ carbamoilo, alcoxicarbonilo C ₁₋₆ , carbociclilo o heterociclilo; en donde R ⁴ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R ¹⁰ ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R ¹¹ ;
10	R ⁵	se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C ₁₋₆ , alquenilo C ₂₋₆ , alquinilo C ₂₋₆ , alcoxi C ₁₋₆ , alcanoilo C ₁₋₆ , alcanoiloxi C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)amino, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ amino, alcanoilamino C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ carbamoilo, alquil C ₁₋₆ S(O) _a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ sulfamoilo, alquilsulfonilamino C ₁₋₆ , carbociclilo o heterociclilo; en donde R ⁵ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R ¹² ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R ¹³ ; n = 0, 1, 2 o 3; en donde los valores de R ⁵ pueden ser iguales o diferentes;
20	R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ y R ¹²	se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C ₁₋₆ , alquenilo C ₂₋₆ , alquinilo C ₂₋₆ , alcoxi C ₁₋₆ , alcanoilo C ₁₋₆ , alcanoiloxi C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)amino, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ amino, alcanoilamino C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ carbamoilo, alquil C ₁₋₆ S(O) _a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo C ₁₋₆ , N-(alquil C ₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C ₁₋₆) ₂ sulfamoilo, alquilsulfonilamino C ₁₋₆ , carbociclilo o heterociclilo; en donde R ⁶ , R ⁸ , R ¹⁰ y R ¹² independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R ¹⁴ ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R ¹⁵ ;
25	R ⁷ , R ⁹ , R ¹¹ , R ¹³ y R ¹⁵	se seleccionan independientemente entre alquilo (C ₁₋₆), alcanoilo (C ₁₋₆), alquilsulfonilo (C ₁₋₆), alcoxicarbonilo (C ₁₋₆), carbamoilo, N-(alquil (C ₁₋₆))carbamoilo, N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R ⁷ , R ⁹ , R ¹¹ , R ¹³ y R ¹⁵ independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R ¹⁶ ;
30	R ¹⁴ y R ¹⁶	se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo (C ₁₋₆), alquenilo (C ₂₋₆), alquinilo (C ₂₋₆), (alcoxi C ₁₋₆), alcanoilo (C ₁₋₆), alcanoiloxi (C ₁₋₆), N-(alquil (C ₁₋₆))amino, N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ amino, alcanoilamino (C ₁₋₆), N-(alquil (C ₁₋₆))carbamoilo, N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ carbamoilo, alquil (C ₁₋₆)S(O) _a en donde a es de 0 a 2, alcoxicarbonilo (C ₁₋₆), N-(alquil (C ₁₋₆))sulfamoilo, N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ sulfamoilo, alquilsulfonilamino (C ₁₋₆), carbociclilo o heterociclilo; en donde R ¹⁴ y R ¹⁶ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R ¹⁷ ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R ¹⁸ ;
40	R ¹⁷	se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; y
45	R ¹⁹ y R ²¹	se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R ²²)-, -C(O)-, -N(R ²³)C(O)-, -C(O)N(R ²⁴)-, -S(O) _s -, -SO ₂ N(R ²⁵)- o -N(R ²⁶)SO ₂ -; en donde R ²² , R ²³ , R ²⁴ , R ²⁵ y R ²⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C ₁₋₆) y s es 0-2;
50	R ¹⁸	se selecciona entre alquilo (C ₁₋₆), alcanoilo (C ₁₋₆), alquilsulfonilo (C ₁₋₆), alcoxicarbonilo (C ₁₋₆), carbamoilo, N-(alquil (C ₁₋₆))carbamoilo, N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores particulares de los grupos de variables contenidos en la Fórmula (LVII) son como siguen a continuación. Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en lo sucesivo.

55	R ¹	se selecciona entre alquilo (C ₁₋₆), (alcoxi C ₁₋₆), carbociclilo de 3-5 miembros y N,N-(alquil (C ₁₋₆)) ₂ amino,
----	----------------	--

en donde R¹ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁶; y en donde R⁶ es halo,

- R¹ es alcoxi (C₁₋₆) o carbociclilo de 3-5 miembros.
- R¹ se selecciona entre alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) o carbociclilo de 3-5 miembros.
- 5 R¹ es alquilo (C₁₋₆) o alcoxi (C₁₋₆).
- R¹ es carbociclilo de 3-5 miembros.
- R¹ es N,N(alquil (C₁₋₆))₂amino.
- R¹ es alquilo (C₁₋₆).
- R¹ es alquilo (C₁₋₄).
- 10 R¹ es alcoxi (C₁₋₆).
- R¹ se selecciona entre metilo, metoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, ciclopropilo y N,N-dimetilamino;
- R¹ es isopropoxi o ciclopropilo.
- R¹ es metilo, metoxi, isopropoxi o ciclopropilo.
- R¹ se selecciona entre metilo, metoxi, isopropoxi, N,N-dimetilamino y ciclopropilo.
- 15 R¹ es isopropoxi.
- R¹ es metilo.
- R¹ es etilo.
- R¹ se selecciona entre metilo, etilo, propilo y butilo.
- R¹ se selecciona entre alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y ciclopropilo.
- 20 R¹ es metoxi.
- R¹ es ciclopropilo. R¹ es N,N-dimetilamino.
- R² se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro y alquilo (C₁₋₆), en donde R² puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁸; y en donde R⁸ es halo.
- R² se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor, bromo, nitro y trifluorometilo.
- 25 R² es halo.
- R² es alquilo (C₁₋₆), en donde R² puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁸; y en donde R⁸ es halo.
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo (C₁₋₆), alquenoilo (C₂₋₆), alquinoilo (C₂₋₆), (alcoxi C₁₋₆), alcanoilo (C₁₋₆), alcanoiloxi (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))amino, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂amino, alcanoilamino (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))carbamoilo, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂carbamoilo, alquil (C₁₋₆)S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))sulfamoilo, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino (C₁₋₆), carbociclil-R¹⁹- o heterociclil-R²¹-; en donde R² y R³ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R⁸; y en donde si dicho heterociclilo contiene un
- 30 resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁹,
- 35 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo (C₁₋₆), alquenoilo (C₂₋₆), alquinoilo (C₂₋₆), (alcoxi C₁₋₆), alcanoilo

- (C₁₋₆), alcanoioloxi (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))amino, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂amino, alcanoiilamino (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))carbamoilo, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂carbamoilo, alquil (C₁₋₆)S(O)_a en donde a es de 0 a 2, alcocarbonilo (C₁₋₆), N-(alquil (C₁₋₆))sulfamoilo, N,N-(alquil (C₁₋₆))₂sulfamoilo, N-(alquil (C₁₋₆))-N-(alquilsulfanil (C₁₋₆))amino, alquilsulfonilamino (C₁₋₆), carbocicilil-R¹⁹- o heterocicilil-R²¹-; en donde R² y R³ independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R⁸; y en donde si dicho heterocicilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁹,
- 5 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, N-(alquil (C₁₋₆))-N-(alquilsulfonil (C₁₋₆))amino o heterocicilil-R²¹-; en donde R²¹ es un enlace directo.
- 10 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halo.
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y cloro.
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, N-metil-N-mesilamino y morfolino.
- R² es halo y R³ es hidrógeno.
- 15 R² es cloro y R³ es hidrógeno.
- R² es cloro o flúor y R³ es hidrógeno. R³ se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, N-(alquil (C₁₋₆))-N-(alquilsulfanil (C₁₋₆))amino, alquilo (C₁₋₆), (alquil (C₁₋₆))₂N-S(O)₂-N(alquil (C₁₋₆))- y heterocicilil-R²¹-, en donde R³ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁸; en donde R⁸ es halo; y en donde R²¹ es un enlace.
- 20 R³ es hidrógeno.
- R³ es halo.
- R³ se selecciona entre N-(alquil (C₁₋₆))-N-(alquilsulfonil (C₁₋₆))amino y (alquil (C₁₋₆))₂N-S(O)₂-N(alquil (C₁₋₆))-.
- R³ se selecciona entre heterocicilil-R²¹-, en donde R³ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁵; en donde R⁵ es halo; y en donde R²¹ es un enlace.
- 25 R³ se selecciona entre hidrógeno, cloro, ciano, trifluorometilo, (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-, N-metil-N-mesilamino y morfolino.
- R³ es (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-.
- R³ es N-metil-N-mesilamino,
- R³ es morfolino.
- 30 R⁴ es alquilo (C₁₋₆).
- R⁴ es metilo.
- R⁵ es halo.
- R⁵ es flúor.
- n =1.
- 35 R¹⁹ y R²¹ se seleccionan independientemente entre -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(1²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- o -N(R²⁶)SO₂-; en donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁₋₆) y s es 0-2.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- 5 R^1 se selecciona entre alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) o carbociclilo de 3-5 miembros;
 R^1 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, N-(alquil (C_{1-6}))-N-(alquilsulfonil (C_{1-6}))amino o heterociclil- R^{21} -;
 R^4 es alquilo (C_{1-6});
 R^5 es halo;
 n =1;
 R^{21} es un enlace directo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- 15 R^1 es alcoxi (C_{1-6});
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halo;
 R^4 es alquilo (C_{1-6});
 R^5 es halo;
 n =1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- 20 R^1 es metilo, metoxi, isopropoxi o ciclopropilo;
 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, N-metil-N-mesilamino y morfolino;
 R^4 es metilo;
 R^5 es flúor; y
 n =1;

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- 30 R^1 se selecciona entre alquilo (C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), carbociclilo de 3-5 miembros y N,N-(alquil (C_{1-6}))₂amino, en donde R^1 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^6 ;
- R^2 se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro y alquilo (C_{1-6}), en donde R^2 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^8 ;
- R^3 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, N-(alquil (C_{1-6}))-N-(alquilsulfanil (C_{1-6}))amino, alquilo (C_{1-6}), (alquil (C_{1-6}))₂N-S(O)₂N(alquil (C_{1-6}))- y heterociclil- R^{21} -, en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R^8 ;
- 35 R^4 es alquilo (C_{1-6});
- R^5 es halo;
- R^6 es halo;
- R^8 es halo;
- R^{21} es un enlace; y
- 40 n =1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- R¹ se selecciona entre metilo, metoxi, trifluoroetoxi, isopropoxi, ciclopropilo y N,N-dimetilamino;
- R² se selecciona entre hidrógeno, cloro, flúor, bromo, nitro y trifluorometilo;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, cloro, ciano, trifluorometilo, (CH₃)₂N-S(O)₂-N(CH₃)-, N-metil-N-mesilamino y morfolino;
- 5 R⁴ es metilo;
- R⁵ es flúor; y
- n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- R¹ se selecciona entre alcoxi (C₁₋₆), en donde R¹ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁶;
- R² se selecciona entre hidrógeno y halo;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, halo y heterociclil-R²¹-;
- 15 R⁴ es alquilo (C₁₋₆);
- R⁵ es halo;
- R⁶ es halo;
- R²¹ es un enlace;
- n es 1;

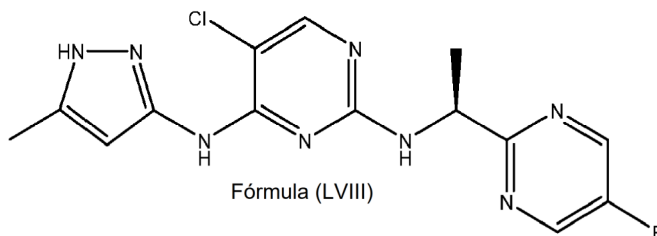
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (LVII) (como se describe en el presente documento anteriormente) en donde:

- R¹ se selecciona entre alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y ciclopropilo;
- 25 R² se selecciona entre hidrógeno, halo, nitro y alquilo (C₁₋₆), en donde R² puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁸;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, N-(alquil (C₁₋₆))-N-(alquilsulfanil (C₁₋₆))amino, alquilo (C₁₋₆), (alquil (C₁₋₆))₂N-S(O)₂-N(alquil (C₁₋₆))- y heterociclil-R²¹-, en donde R³ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R⁸;
- R⁴ es alquilo (C₁₋₆);
- 30 R⁵ es halo;
- R⁶ es halo;
- R⁸ es halo;
- R²¹ es un enlace; y
- n =1;

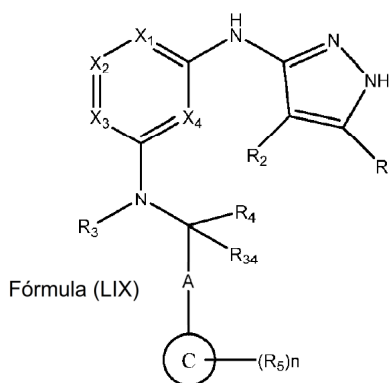
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es AZD-1480. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es (S)-5-cloro-N²-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (LVIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en la Patente U.S. n.º 8.088.784 y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2008/0287475 A1; 2010/0160325 A1; y 2012/0071480 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 se selecciona entre los compuestos descrito en la Patente U.S. n.º 8.088.784 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2008/0287475 A1; 2010/0160325 A1; y 2012/0071480 A1.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LIX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹ y R² independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R⁶; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁷;

uno de X¹, X², X³ y X⁴ es =N-, los otros tres se seleccionan independientemente entre =CR⁸-, =CR⁹- y =CR¹⁰-;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre uno o más R¹¹;

R⁴ y R³⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂-carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo o heterociclilo; en donde R⁴ y R³⁴ pueden de manera independiente, sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹²; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹³;

A es un enlace directo o alqueno C₁₋₂; en donde dicho alqueno C₁₋₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

el anillo C es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R¹⁵;

R⁵ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilil-R³⁷- o heterocicilil-R³⁸-; en donde R⁵ puede sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁶; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁷;

n es 0, 1, 2 o 3; en donde los valores de R⁵ pueden ser iguales o diferentes;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilil-R²⁵- o heterocicilil-R²⁶-; en donde R⁸, R⁹ y R¹⁰ independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R¹⁸; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁹;

R⁶, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbocicilil-R²⁷- o heterocicilil-R²⁸-; en donde R⁶, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁸ independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R²⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²¹;

R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹ y R²¹ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R⁷, R¹³, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹ y R²¹ independientemente entre sí, pueden sustituirse opcionalmente sobre carbono mediante uno o más R²²;

R²⁰ y R²² se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcocarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-N-(alquil C₁₋₆)amino, carbocicilil-R³⁵- o heterocicilil-R³⁶-; en donde R²⁰ y R²² independientemente cada uno del otro puede estar opcionalmente sustituido sobre carbono por uno o más R²³; y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R²⁴;

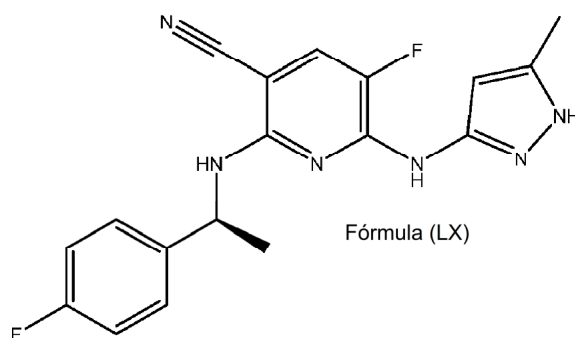
R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁵, R³⁶, R³⁷ y R³⁸ se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -N(R²⁹)-, -C(O)-, -N(R³⁰)C(O)-, -C(O)N(R³¹)-, -S(O)_s-, -NH=CH-, -SO₂N(R³²)- o -N(R³³)SO₂-; en donde R²⁹, R³⁰, R³¹, R³² y R³³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y s es 0-2;

R²³ se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo o fenilo; y

R²⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

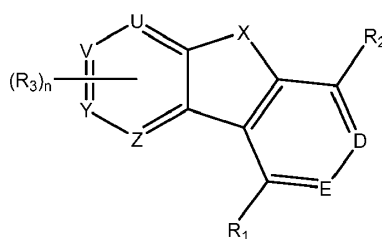
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es (S)-5-fluoro-2-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)-6-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)nicotinonitrilo. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (LX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto se describe en la Patente U.S. n.º 8.324.252 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2008/0139561 A1 y 2013/0090358 A1. En una realización, el inhibidor de JAK-2 se selecciona entre los compuestos descrito en la Patente U.S. n.º 8.324.252 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente de U.S. n.º 2008/0139561 A1 y 2013/0090358 A1.

En una realización, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de Fórmula (LXXII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 D es CH o N;
- E es CH o N;
- X es CH₂, NR₄, O o S;
- U es CH o N;
- V es CH o N;
- 15 Y es CH o N;
- Z es CH o N;
- R₁ es NR₅R₆, CR₅R₆R₇, SR₅ u OR₅;
- R² es (C=O)OH, (C=O)NH₂, (C=O)NHR₄ o heterociclilo;
- R³ es
- 20 (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo, heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R₁₀;
- (c) alquenilo C₂₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo, heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R₄;
- 25 (d) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄ o NR₈R₄), halo, R₁₀ o heterociclilo;
- (e) -(CO)R₈;
- (f) -(CO)-NR₈R₉;
- (g) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, halo, R₁₀, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄ o NR₈R₄), -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉;
- 30 (h) OR₄;
- (i) NR₈R₄;
- (j) halo;
- 35 (k) Arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R₁₀;
- (l) Heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R₁₀;

- (m) O-arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo o R₁₀;
 (n) O-alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo o R₁₀; o
 (o) L-A-R₁₀;

5 R₄ es

- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo o heterociclilo;
 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₁₁, NR₈R₁₁, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₁₁ o NR₈R₁₁), heterociclilo, arilo o heteroarilo;
 10 (d) -(CO)R₈;
 (e) -(CO)-NR₈R₉;
 (f) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, OR₁₁, NR₈R₁₁, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₁₁ o NR₈R₁₁), heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉;
 15 (g) OR₁₁;
 (h) NR₈R₁₁;
 (i) Arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R₁₀;
 (j) Heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene de 5 o 6 miembros en los cuales 1, 2, 3 o 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado entre N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R₁₀;

20 R₅ es

- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)OR₉, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);
 25 (d) -(CO)R₈;
 (e) -(CO)-NR₈R₉;
 (f) alquil C₁₋₆(C=O)NR₈CR₉(C=O)NR₈R₉;
 (g) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo, OR₄, NR₈R₄, -(CO)R₈, (CO)-NR₈R₉ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);
 30

R₆ es

- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
 35 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)OR₉, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);
 (d) -(CO)R₈;
 (e) -(CO)-NR₈R₉;
 40 (f) alquil C₁₋₆(C=O)NR₈CR₉(C=O)NR₈R₉;
 (g) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo, OR₄, NR₈R₄, -(CO)R₈, (CO)-NR₈R₉ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);

R₇ es

- (a) hidrógeno;
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo o heterociclilo;
 45 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);
 (d) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido en el carbono o el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉);
 50

O R₅ y R₆, junto con los átomos entre ellos, pueden formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de tres a diez miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)OR₉, OR₄, NR₈R₄, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR₄, NR₈R₄, heterociclilo, -(CO)R₈ o -(CO)-NR₈R₉), -(CO)R₈; -(CO)-NR₈R₉ o heterociclilo;

55

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, -(CO)R₁₁, -(CO)N(R₁₁)₂;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₁₀ es:

- 5 (a) hidrógeno;
 (b) CO₂R₁₁;
 (c) C(O)R₁₁;
 (d) NHR₁₁;
 (e) NR₁₁R₁₂;
 (f) NHS(O)₂R₁₁;
 10 (g) NHC(O)R₁₁;
 (h) NHC(O)OR₁₁;
 (i) NH-C=(NH)NH₂;
 (j) NHC(O)NH₂;
 (k) NHC(O)NHR₁₁;
 15 (l) NHC(O)NR₁₁R₁₂;
 (m) Ncicloalquilo C₃₋₆;
 (n) C(O)NHR₁₁;
 (o) C(O)NR₁₁R₁₂;
 (p) SO₂NHR₁₁;
 20 (q) SO₂NHC(O)R₁₂; o
 (r) SO₂R₁₁;

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 (a) hidrógeno,
 (b) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o de uno a cinco halo;
 (c) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, o de uno a cinco halo;
 (d) Arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;
 (e) Heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene 5 o 6 miembros en los cuales 1, 2, 3 o 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado entre N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o de uno a cinco halo;
 (c) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o de uno a cinco halo;
 (d) Arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;
 35 (e) Heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene 5 o 6 miembros en los cuales 1, 2, 3 o 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado entre N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

A está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo o heteroarilo (en donde el heteroarilo es un anillo monocíclico de 5 o 6 átomos o un anillo bicíclico de 9 o 10 átomos en el cuales 1, 2, 3 o 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado entre N, S y O), en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁₋₃), -C(O)OH, CF₃, -SO₂alquilo (C₁₋₃), SO₂Nalquilo (C₁₋₃), SO₂NHC(O)-alquilo (C₁₋₃) o N(CH₃)₂;

40 L está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_k-W-, -Z-(CH₂)_k-, -C≡C-, -alquil C₁₋₆-, -cicloalquil C₃₋₆- y -alquen C₂₋₅-, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₁₋₆;

45 W se selecciona entre el grupo que consiste en: O, NH, alquilo NC₁₋₆ y S(O)_m, con la condición de que cuando W es O, S(O)_m, NH o Nalquilo C₁₋₆ y simultáneamente A está ausente, entonces R₁₀ es CO₂R₁₁, COR₁₁, CONHR₁₁ o CONR₁₁R₁₂;

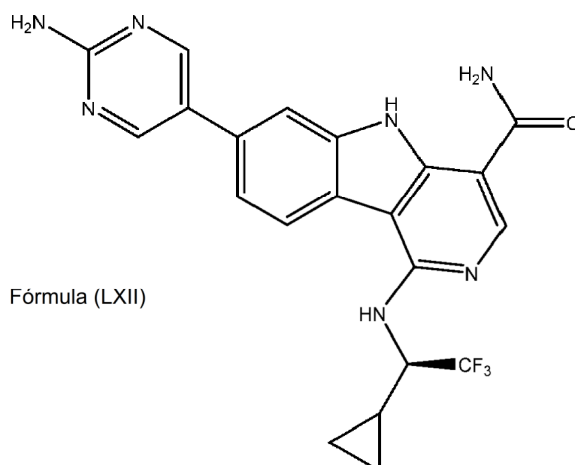
k=0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m=0, 1 o 2;

n=0, 1, 2 o 3;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo.

En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 es ((R)-7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indolo-4-carboxamida, que también se llama 7-(2-aminopirimidin-5-il)-1-(((1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)-5H-pirido[4,3-b]indolo-4-carboxamida. En una realización preferida, el inhibidor de JAK-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (LXII):



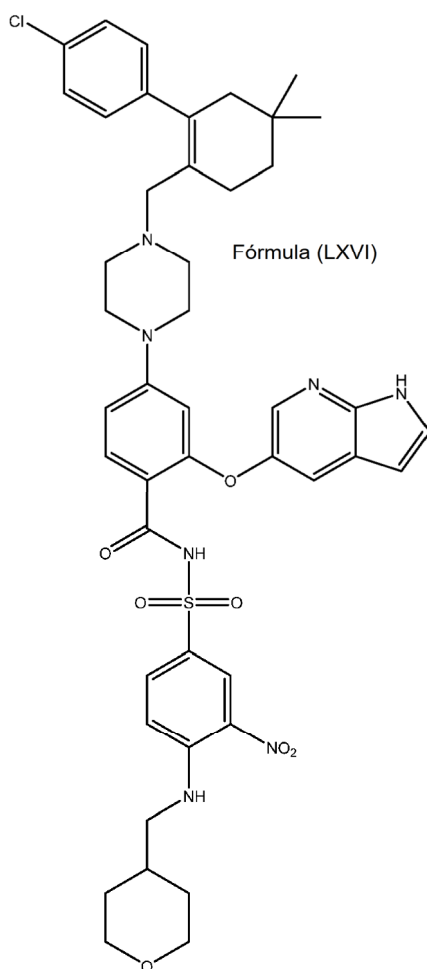
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de este compuesto es conocida por los expertos en la materia y se describe en J. Lim, *et al.*, Descubrimiento de inhibidores de 1-amino-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida de Janus cinasa-2 (JAK2) para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349.

En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de JAK-2 es un compuesto seleccionado a partir de los inhibidores JAK-2 desvelados en la Patente U.S. n.º 8.518.964 o en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. n.º 2010/0048551 A1.

Inhibidores de BCL-2

Las combinaciones, composiciones y/o kits para usar en la invención comprenden un inhibidor BCL-2. El inhibidor BCL-2 es un compuesto de Fórmula (LXVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El inhibidor BCL-2 es venetoclax (disponible de AbbVie, Inc., también conocido como ABT-199). EL inhibidor de BCL-2 tiene el nombre químico 2-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)fenil)-sulfonil)benzamida. El inhibidor de BCL-2 tiene la estructura química mostrada en la Fórmula (LXVI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un nombre químico alternativo para la Fórmula (LXVI) es 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida. La eficacia de venetoclax en el cáncer es conocida por un experto en la materia y, por ejemplo, se describe en: Souers, *et al.*, Nat Med. 2013, 19, 202-208.

La preparación de venetoclax se describe en las Patentes U.S. n.º 8.722.657, 8.580.794, 8.546.399, 8.557.983 y 8.338.466 y en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. n.º 2012/0129853, 2012/0157470, 2012/0277210, 2012/0108590, 2011/0124628, 2013/0267514, 2010/0305122, 2012/0190688, 2013/0267534, 2014/0094471, 2014/0113910, 2010/0298323, 2014/0088106, 2010/0184766 y 2013/0184278. Por ejemplo, venetoclax (fórmula (LXVI)) adecuado para su uso con las presentes invenciones se puede preparar mediante el siguiente procedimiento.

El Compuesto A, 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida, puede prepararse como sigue a continuación. Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g) y trietilamina (1 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitaron durante una noche, se neutralizó con HCl concentrado y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el Compuesto A.

El compuesto B, 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo, puede prepararse como sigue a continuación. A una suspensión de hexano lavado con NaH (17 g) en diclorometano (700 ml) se le añadió 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto (Compuesto B).

El Compuesto C, 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo, puede prepararse como sigue a continuación. El Compuesto B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en 2:1 de dimetoxietano/metanol (600 ml) se calentaron a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4×200 ml) y la mezcla se filtró. La solución de éter combinada se concentró para dar el producto (Compuesto C).

El Compuesto D, (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol, puede prepararse como sigue a continuación. A una mezcla de LiBH_4 (13 g), Compuesto C (53,8 g) y éter (400 ml), se le añadió metanol (25 ml) lentamente mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3x100 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos para proporcionar el producto (Compuesto D).

El compuesto E, 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo, puede prepararse como sigue a continuación. Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante una jeringa al Compuesto D (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH_2Cl_2 (500 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió *N*-*t*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos para proporcionar el producto (Compuesto E).

El Compuesto F, 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina, puede prepararse como sigue a continuación. Se agitaron el Compuesto E (200 mg) y trietilsilano (1 ml) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se tomó en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH_2PO_4 y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el producto (Compuesto F).

El Compuesto G, 5-bromo-1-(triisopropilsilil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, puede prepararse como sigue a continuación. A una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml), y después de 10 minutos, se le añadió TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con éter y la solución resultante se lavó dos veces con agua. Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos para proporcionar el producto (Compuesto G).

El Compuesto H, 1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol, puede prepararse como sigue a continuación. A una mezcla del Compuesto G (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C se le añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml). Después de 2 minutos, se añadió trimetilborato (11,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se recogió en tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C, y se añadió NaOH 1 M (69 ml), seguido de H_2O_2 al 30 % (8,43 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g) y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH_2PO_4 sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

El Compuesto I, 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo, puede prepararse como sigue a continuación. Una mezcla del Compuesto H (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K_3PO_4 (9,32 g) en diglima (40 ml) a 115 °C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 ml) y se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos para proporcionar el producto (Compuesto I).

El Compuesto J, 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo, puede prepararse como sigue a continuación. Una mezcla del Compuesto I (1,55 g), Compuesto F (2,42 g) y HK_2PO_4 (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 135 °C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con NaOH 1 M 3 × y salmuera y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos para proporcionar el producto (Compuesto J).

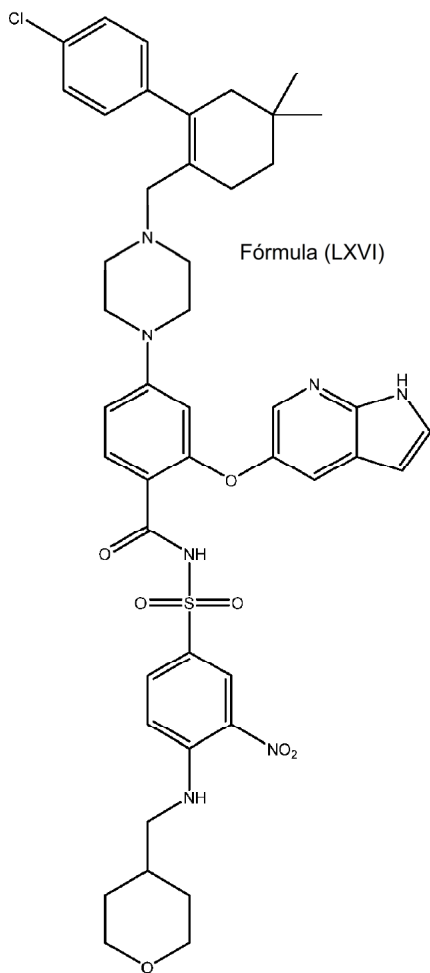
El Compuesto K, ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico, puede prepararse como sigue a continuación. El Compuesto J (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml) a 50 °C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a una solución NaH_2PO_4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para dar el producto puro.

El Compuesto L, la base libre de venetoclax (4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida), puede prepararse como sigue a continuación. El Compuesto K (3,39 g), Compuesto A (1,87 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,39 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g) se agitaron en CH_2Cl_2 (40 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre sílice con acetato de etilo al 25-100 %/hexanos, después metanol al 10 %/acetato de etilo con ácido acético al 1 %, para dar el producto (1,62 g, 32 %) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 11,65 (s, a, 1H), 8,55 (s, a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

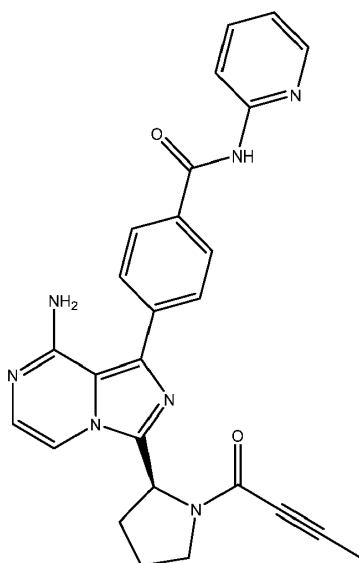
Con respecto al venetoclax, el término "base libre" se usa aquí por conveniencia para referirse al compuesto original de venetoclax como distinto de cualquier sal del mismo, aunque se reconoce que el compuesto original, estrictamente hablando, es bipolar en condiciones neutrales y, por lo tanto, no siempre se comporta como una verdadera base. Las formas cristalinas y las sales de venetoclax se describen en la Patente U.S. n.º 8.722.657. En una realización preferida, el inhibidor de BCL-2 incluye venetoclax en la forma cristalina anhidra del "Compuesto 1 Base libre anhidra PXRD Patrón A", como se describe en la Patente U.S. n.º 8.722.657. Se puede usar la siguiente ruta para preparar esta forma cristalina anhidra. Venetoclax base libre, el sólido de base libre del compuesto 1 se suspendió en acetato de etilo a temperatura ambiente para alcanzar su solubilidad. Después de equilibrar, los sólidos se aislaron a temperatura ambiente para proporcionar un solvato de acetato de etilo que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) caracterizado por reflejos en 5,8, 7,1, 9,5, 9,9, 10,6, 11,6, 13,1, 13,8, 14,8, 16,0, 17,9, 20,2, 21,2, 23,2, 24,4, y 26,4 °2θ. El solvato de acetato de etilo de base libre se puede secar en condiciones ambientales para proporcionar la forma cristalina anhidra de venetoclax, donde el secado en condiciones ambientales implica dejar el material sólido a temperatura ambiente y exponerlo al aire durante la noche. La forma cristalina anhidra de venetoclax se caracteriza por un patrón PXRD con reflejos en 6,3, 7,1, 9,0, 9,5, 12,5, 14,5, 14,7, 15,9, 16,9 y 18,9 °2θ.

Composiciones farmacéuticas

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable que tiene la estructura:

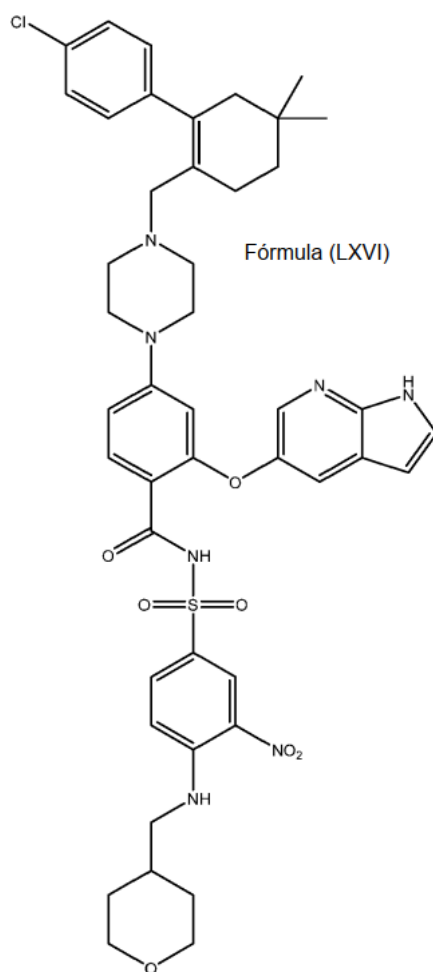


y (2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura:

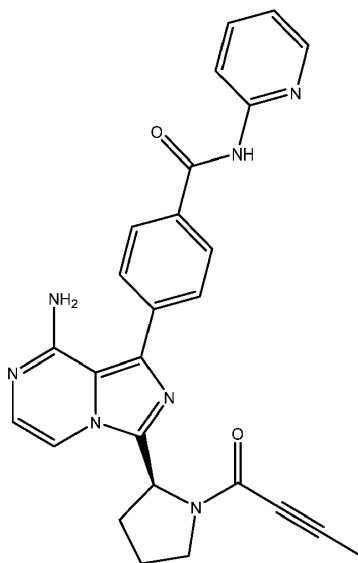


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:

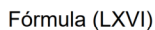


(2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura:

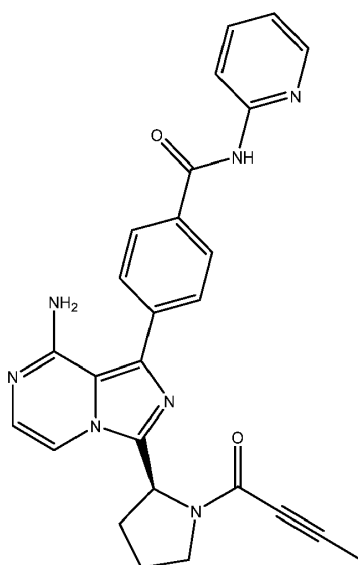


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable que tiene la estructura:

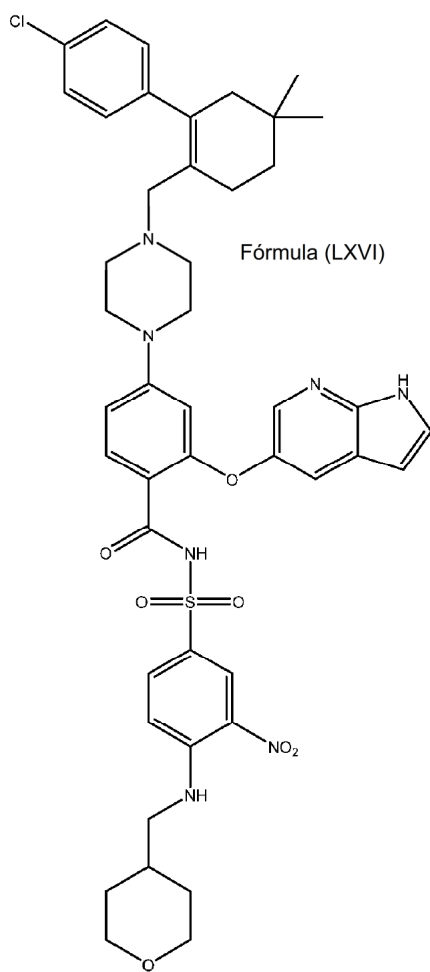


(2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura:

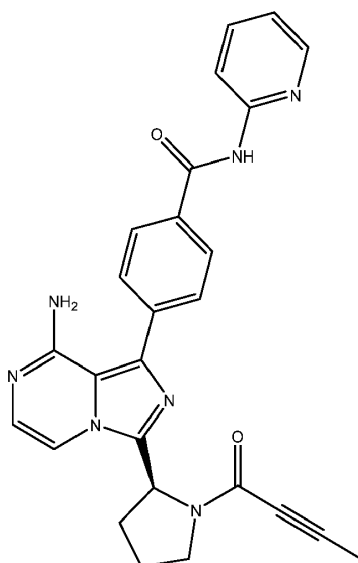


5 del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:



(2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

- 5 La invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende dos o más composiciones y, opcionalmente, un prospecto de envase o etiqueta que proporciona instrucciones para administrar las composiciones simultáneamente, por separado o secuencialmente, en donde cada composición comprende al menos un inhibidor de BTK como se describe en el presente documento y, un inhibidor de BCL-2 como se describe en el presente documento, y opcionalmente un inhibidor de PI3K o un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos que son inhibidores de BTK, inhibidores de BCL-2, inhibidores de PI3K e inhibidores de JAK-2 para su uso en realizaciones de la invención se describen en detalle en el presente documento.

- 10 En una realización, se proporciona una combinación, una composición y/o un kit como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2, en donde el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula (LXVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

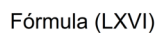
- 15 En una realización, se proporciona una combinación, una composición y/o un kit como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de BTK, un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de PI3K, en donde el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula (LXVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de PI3K es un compuesto de fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En una realización, se proporciona una combinación, una composición y/o un kit como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de BTK, un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de JAK-2, en donde el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula (LXVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de fórmula (XXX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

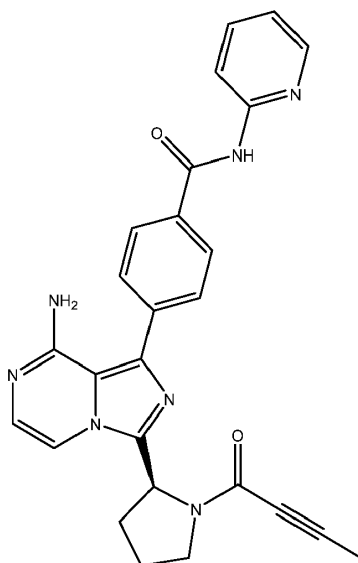
- 25 En una realización, se proporciona una combinación, una composición y/o un kit como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de BTK, un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de JAK-2, en donde el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula (LXVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de JAK-2 es un compuesto de fórmula (LIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Las combinaciones, las composiciones y/o los kits divulgados en el presente documento se utilizan en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, para el tratamiento de la leucemia, el linfoma y/o un cáncer de tumor sólido. Las combinaciones, las composiciones y/o los kits divulgados en el presente documento se pueden utilizar, por ejemplo, como una herramienta de investigación, en el descubrimiento y/o el desarrollo de productos farmacéuticos para el tratamiento de cualquiera de varios tipos de cánceres, tales como la leucemia, el linfoma y los cánceres de tumores sólidos. En una realización preferida, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cánceres de mama, de pulmón, colorrectal, de tiroides, sarcoma óseo y de estómago. En una realización, la leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA). En una realización preferida, el linfoma es linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica de linfocitos B o linfoma de Burkitt.

- 40 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable que tiene la estructura

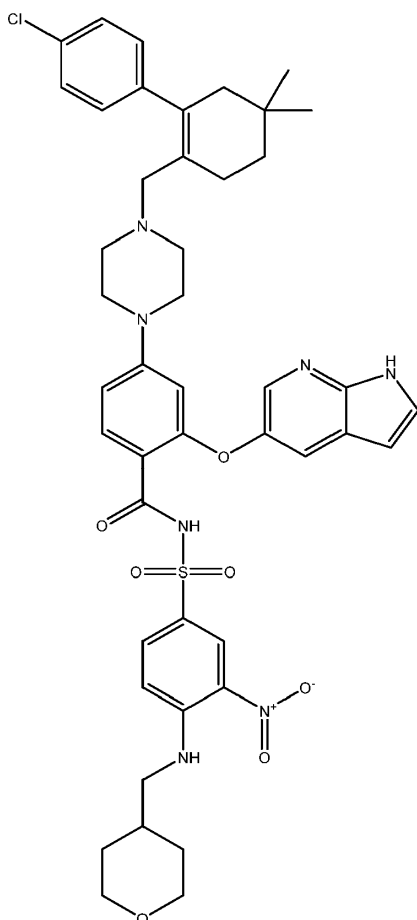


(2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura:

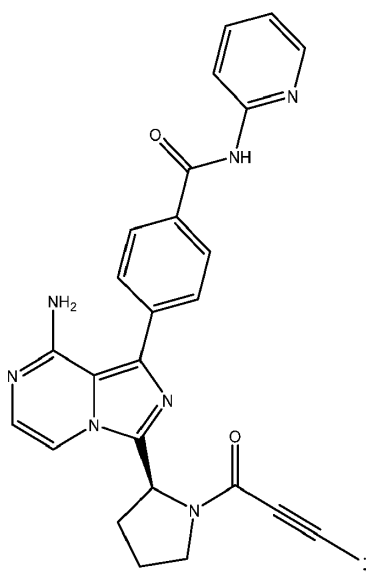


5

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que tiene la estructura:



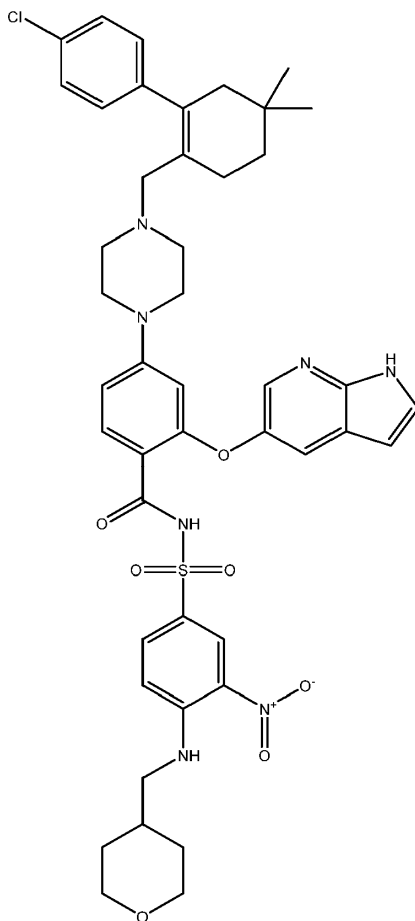
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:



y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal

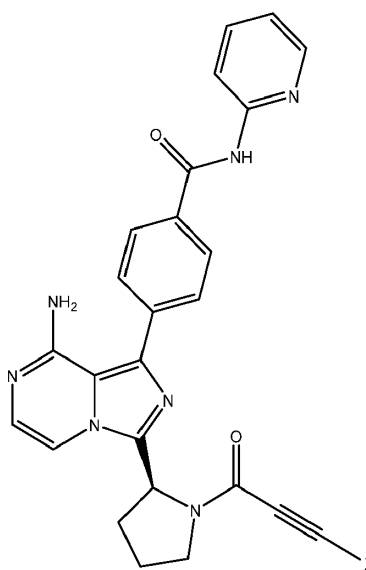
farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que tiene la estructura:



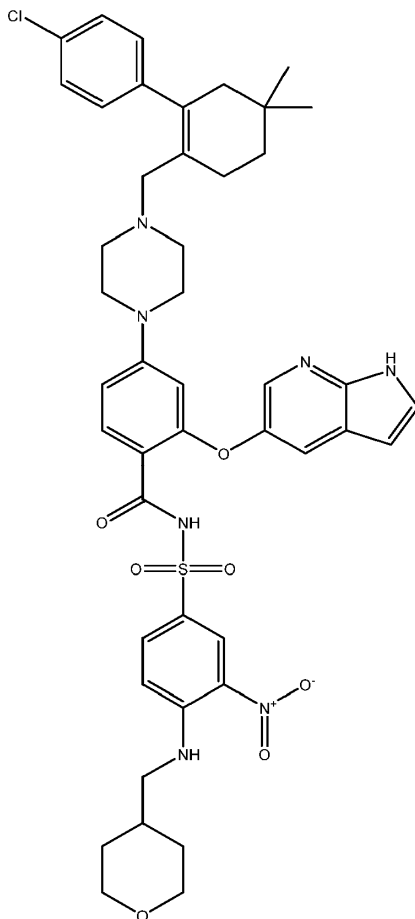
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:

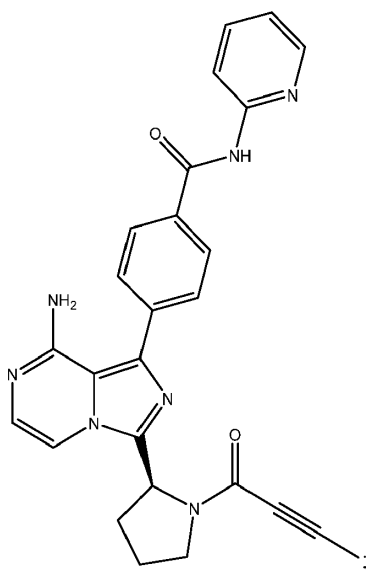


y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

- 5 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que tiene la estructura:

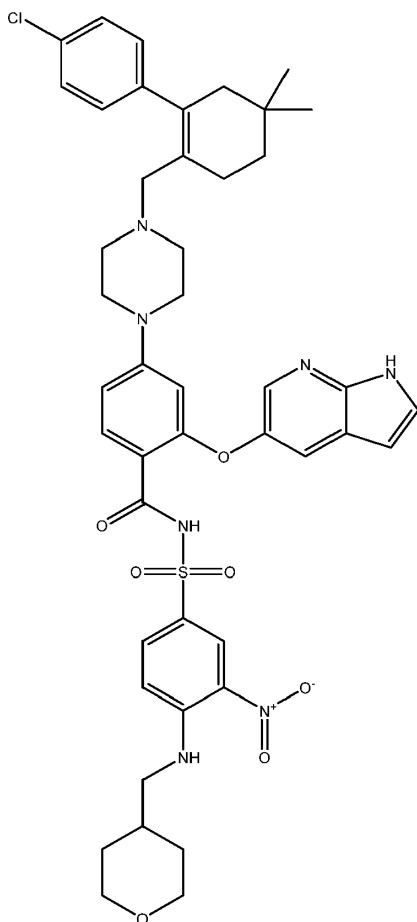


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura

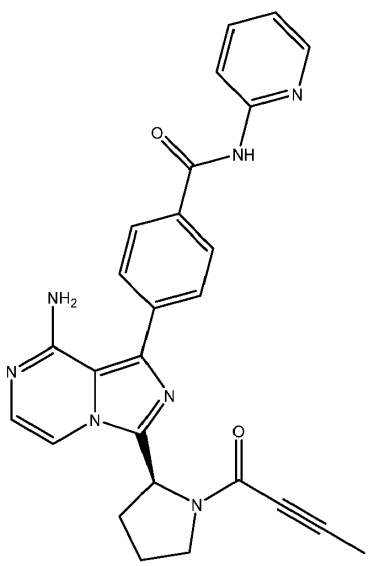


- 5 y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que tiene la estructura:



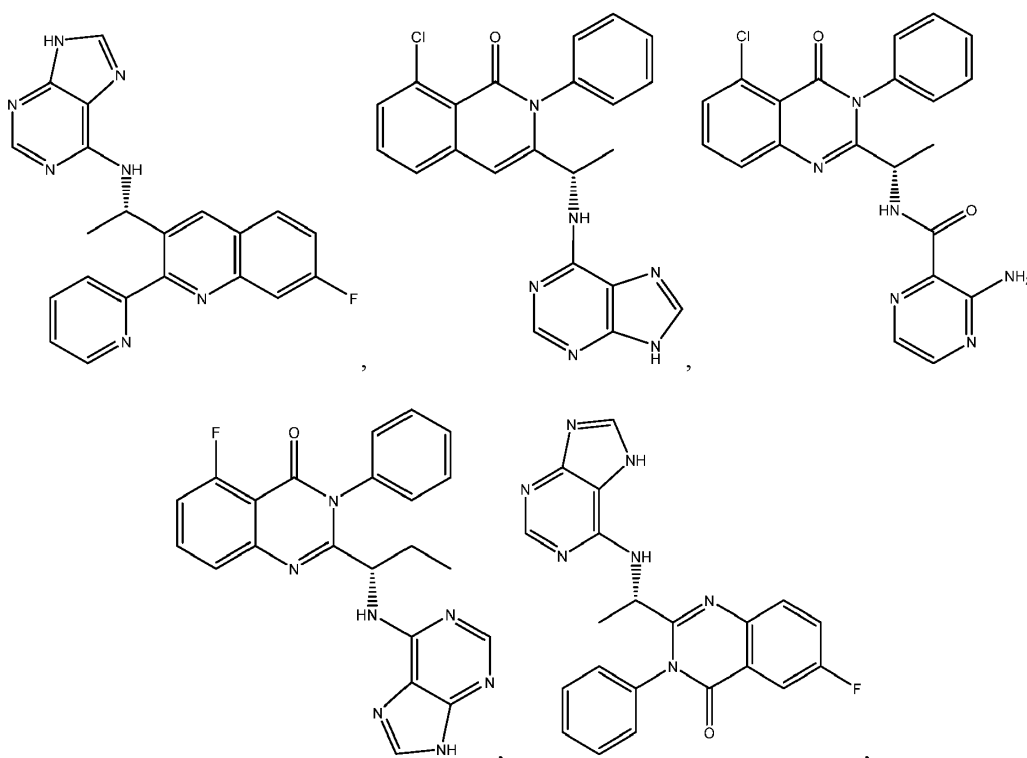
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura:



- 5 y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.
- 10 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica.
- 15 También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.
- 25 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK que tiene la estructura de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio activo farmacéutico anticoagulante o uno antiplaquetario.
- 30
- 35 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable; y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, o una sal farmacéuticamente

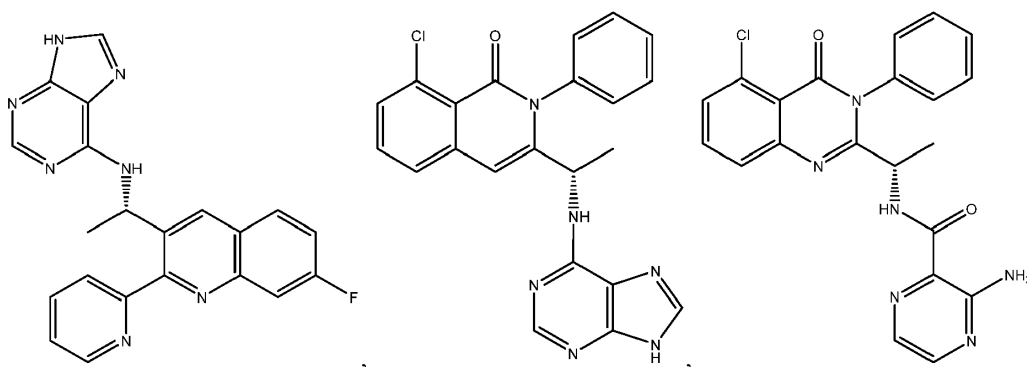
aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

- 5 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ seleccionado del grupo que consiste en:

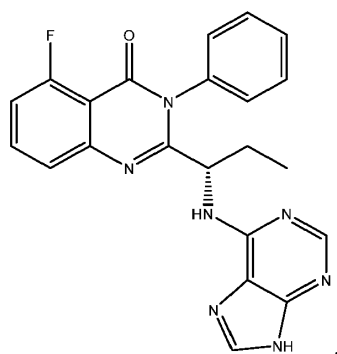


- 10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

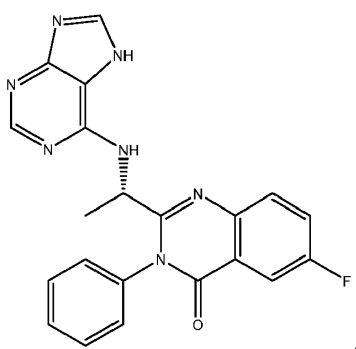
- 15 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ seleccionado del grupo que consiste en:



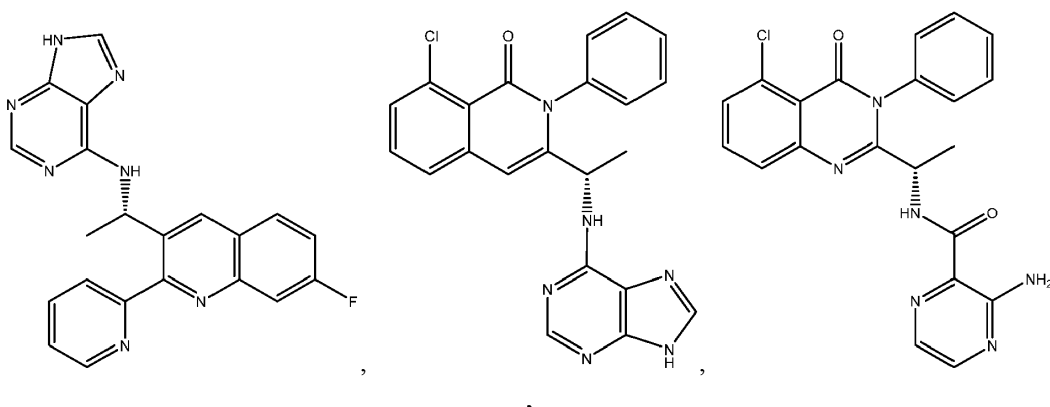
idelalisib:

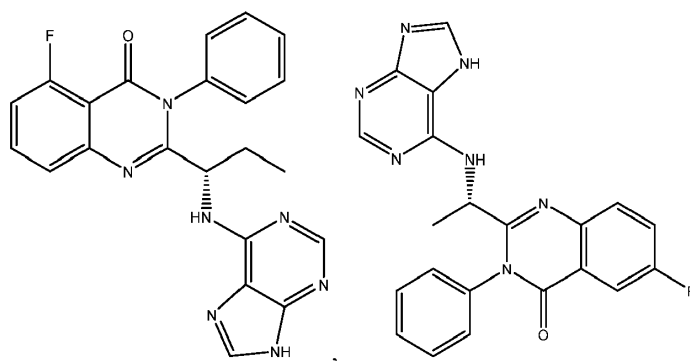


acalisib:



- 5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.
- 10 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ seleccionado del grupo que consiste en:





y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

En una realización, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, en donde el principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acenocumarol, anagrelida, clorhidrato de anagrelida, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixabán, argatrobán, aspirina, aspirina con dipiridamol de liberación prolongada, beraprost, betrixabán, bivalirudina, carbasalato de calcio, cilostazol, clopidogrel, bisulfato de clopidogrel, cloricromén, etexilato de dabigatrán, darexabán, dalteparina, dalteparina de sodio, defibrotida, dicumarol, difenadiona, dipiridamol, ditazol, desirudina, edoxabán, enoxaparina, enoxaparina de sodio, eptifibatida, fondaparinux, fondaparinux de sodio, heparina, heparina de sodio, heparina de calcio, idraparinux, idraparinux de sodio, iloprost, indobufeno, lepirudina, heparina de bajo peso molecular, melagatrán, nadroparina, otamixabán, parnaparina, fenindiona, fenprocoumón, prasugrel, picotamida, prostaciclina, ramatrobán, reviparina, rivaroxabán, sulodexida, terutrobán, terutrobán de sodio, ticagrelor, ticlopidina, clorhidrato de ticlopidina, tinzaparina, tinzaparina de sodio, tirofiban, clorhidrato de tirofiban, treprostinilo, treprostinilo de sodio, triflusal, vorapax, warfarina, warfarina de sodio, ximelagatrán, sales de los mismos y combinaciones de los mismos. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer, que comprende este mismo inhibidor de BCL-2, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, este mismo inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su

uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el

10 tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (4) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

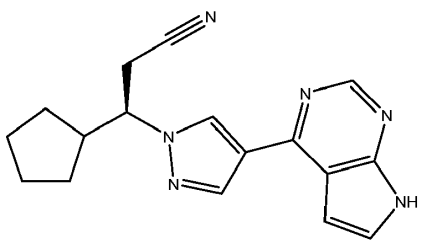
15 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1)

20 un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

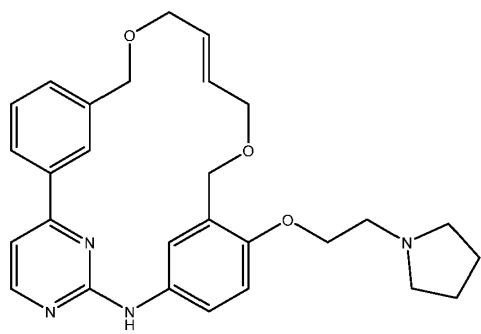
25 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1)

30 un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:

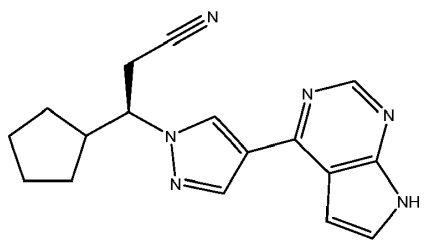


pacritinib:

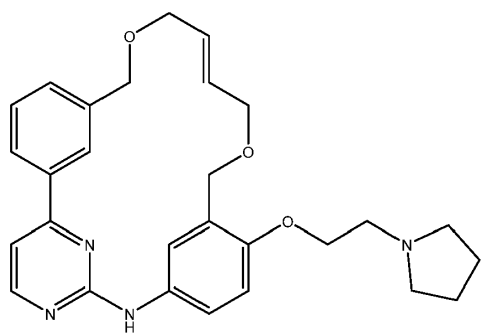


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:

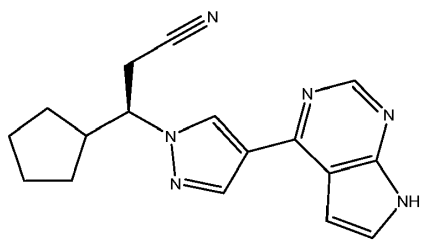


pacritinib:

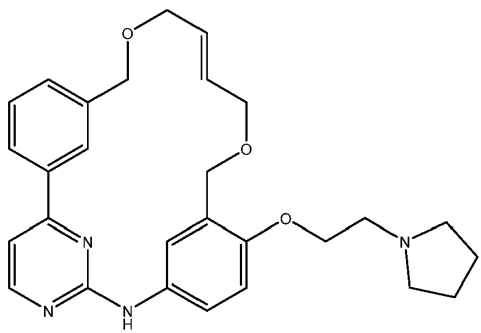


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) este mismo inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:

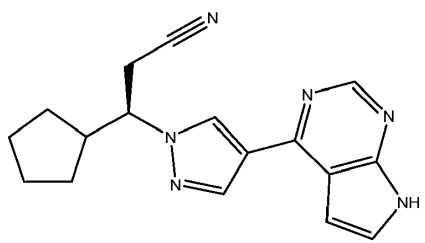


pacritinib:

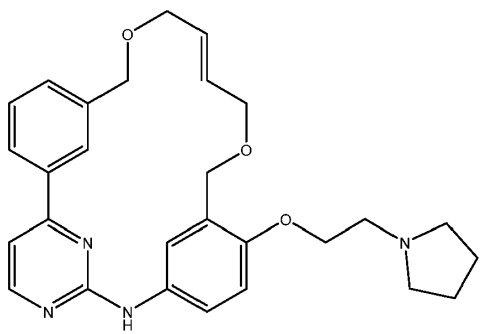


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. Además, se proporciona un kit que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) este mismo inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (4) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:



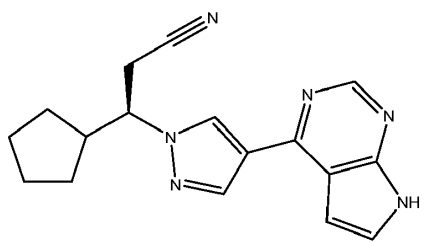
pacritinib:



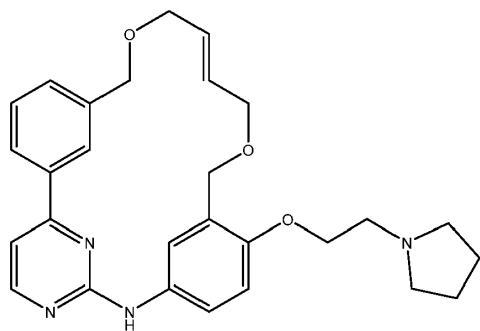
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo; (3) este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (4) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:

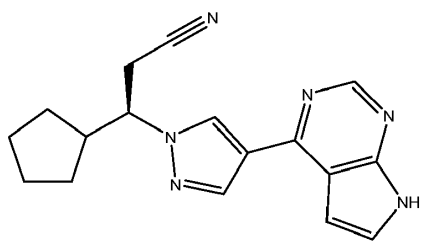


pacritinib:

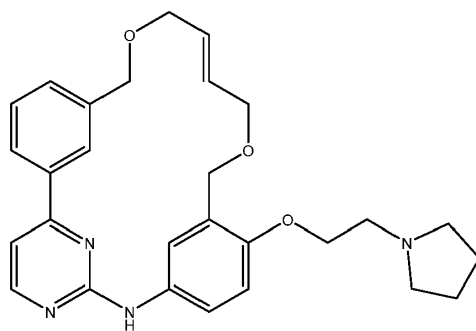


- 10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) este mismo inhibidor de PI3K o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (4) este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 En una realización preferida, la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (3) un inhibidor de PI3K-δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (4) un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) un inhibidor de JAK-2, que se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib:



pacritinib:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta composición es normalmente una composición farmacéutica. También se proporciona un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende (1) este mismo inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) este mismo inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) este mismo inhibidor de PI3K- δ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (4) este mismo principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario; y (5) este mismo inhibidor de JAK-2 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cánceres de tumores sólidos, linfomas y leucemias.

La invención también proporciona realizaciones en que las combinaciones, las composiciones y los kits son útiles en el descubrimiento y/o el desarrollo de productos farmacéuticos para el tratamiento de cánceres de tumores sólidos, linfomas y leucemias.

Las composiciones farmacéuticas se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax más opcionalmente un inhibidor de PI3K, incluyendo un inhibidor de PI3K- γ o PI3K- δ y un inhibidor de JAK-2 como principios activos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y uno o más excipientes, transportadores farmacéuticamente aceptables, incluyendo cargas y diluyentes sólidos inertes, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de infiltración, solubilizantes y coadyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas se administran como una combinación de, un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax más opcionalmente un inhibidor de PI3K, incluyendo un inhibidor de PI3K- γ o PI3K- δ , y un inhibidor de JAK-2. Cuando se desee, se pueden mezclar otro agente (o agentes) en una preparación o ambos componentes se pueden formular en preparaciones separadas para su uso en combinación, por separado o al mismo tiempo.

En realizaciones seleccionadas, la concentración de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 proporcionados en las composiciones farmacéuticas para su uso en la invención es independientemente menor de, por ejemplo, 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

En realizaciones seleccionadas, la concentración de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 proporcionados en las composiciones farmacéuticas para su uso en la invención es independientemente mayor de 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v, o v/v.

En realizaciones seleccionadas, la concentración de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2 BTK y BCL-2 para su uso en la invención está independientemente en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente

el 50 %, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 29 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 28 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 27 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 26 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 24 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 23 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 22 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 21 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 19 %, de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 18 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 17 %, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 12 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p, p/v o v/v.

En realizaciones seleccionadas, la concentración de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 para su uso en la invención está independientemente en el intervalo de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 4,5 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 3,5 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 2,5 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 2 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 % p/p, p/v o v/v.

En realizaciones seleccionadas, la cantidad de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 para su uso en la invención es independientemente igual a o menor de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En realizaciones seleccionadas, la cantidad de cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 para su uso en la invención es independientemente de más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

Cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 es eficaz en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones varían independientemente de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día, y de 5 a 40 mg por día, son ejemplos de dosificaciones que pueden utilizarse. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, de la forma en la que se administra el compuesto, del género y de la edad del sujeto que se va a tratar, del peso corporal del sujeto que se va a tratar, y de la preferencia y experiencia del médico especialista.

A continuación, se describen composiciones farmacéuticas no limitantes ilustrativas y métodos para la preparación de las mismas.

Composiciones farmacéuticas para administración oral

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer para administración oral que contiene la combinación de un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax, más opcionalmente un inhibidor de PI3K y JAK-2, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para su uso en el tratamiento del cáncer para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax, más opcionalmente un inhibidor de PI3K y JAK-2 en combinación y (ii) un excipiente farmacéutico adecuado para administración oral. En realizaciones seleccionadas, la composición contiene además (iii) una cantidad eficaz de un cuarto compuesto.

En realizaciones seleccionadas, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para consumo oral. Las composiciones farmacéuticas para su uso en la invención, adecuadas para la administración oral, pueden presentarse como formas farmacéuticas diferenciadas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, o líquidos o pulverizaciones de aerosol, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un principio activo como un polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso,

una emulsión de aceite en agua, una emulsión líquida de agua en aceite, polvos para reconstituir, polvos para consumo oral, frascos (que incluyen polvos o líquidos en un frasco), películas que se disuelven por vía oral, pastillas para chupar, pastas, tubos, gomas y envases. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, aunque todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo (o principios activos) con el transportador, que constituye uno o más principios necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el principio activo (o principios activos) con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras para su uso en el tratamiento del cáncer, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, en las técnicas farmacéuticas se puede añadir agua (por ejemplo, al 5 %) como un medio de simulación del almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Para su uso en la invención, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras pueden prepararse utilizando principios anhidros o que contienen baja condensación y condiciones de baja condensación o baja humedad. Para su uso en la invención, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la condensación y/o la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se pueden envasar utilizando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado se incluyen, láminas herméticamente selladas, plástico o similar, recipientes de dosis unitaria, envases alveolados y envases de tiras.

Cada uno de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 como principios activos puede combinarse con uno o más de los inhibidores de PI3K, JAK-2, BTK y BCL-2 en una mezcla íntima con un transportador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de formulación magistral farmacéuticas. El transportador puede adoptar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones para una forma farmacéutica oral, como transportadores pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, agentes conservantes y colorantes, en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o en el caso de preparaciones sólidas orales pueden utilizarse transportadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, como transportadores adecuados se incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones y formas farmacéuticas incluyen, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetil celulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones y formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvos), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

En las composiciones para su uso en la invención pueden utilizarse disgregantes para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado disgregante puede producir comprimidos que se disgreguen en el frasco. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la disgregación, alterando así la tasa y el grado de liberación de los principios activos de la forma farmacéutica. Por tanto, puede utilizarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado pequeña ni demasiado grande como para alterar perjudicialmente la liberación del principio activo (o principios activos) para formar las formas farmacéuticas de los compuestos divulgados en el presente documento. La cantidad de disgregante utilizada puede variar en función del tipo de formulación y el modo de administración, y puede ser fácilmente discernible para los expertos en la materia. En la composición farmacéutica puede utilizarse aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, o aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante. Los disgregantes que pueden utilizarse para formar composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros

almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden utilizar para formar composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar o mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice syloid, un aerosol coagulado de sílice sintética, celulosa microcristalina silicificada, o mezclas de los mismos. Opcionalmente, se puede añadir un lubricante en una cantidad de menos de aproximadamente el 0,5 % o de menos de aproximadamente el 1 % (en peso) de la composición farmacéutica.

Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el principio activo esencial puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Los comprimidos pueden o no recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los tensioactivos que pueden utilizarse para formar las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas para su uso en la invención incluyen, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y sus mezclas. Es decir, se puede emplear una mezcla de tensioactivos hidrófilos, se puede emplear una mezcla de tensioactivos lipófilos, o se puede emplear una mezcla de al menos un tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, forma siglada de *hydrophilic-lipophilic balance*) de al menos 10, mientras que los tensioactivos lipófilos adecuados pueden tener generalmente un valor de HLB de, o de menos de, aproximadamente 10. El valor de HLB es un parámetro empírico utilizado para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de compuestos anfífilos no iónicos. Los tensioactivos con valores más bajos de HLB son más lipófilos o hidrófobos y tienen una mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores más altos de HLB son más hidrófilos y tienen una mayor solubilidad en soluciones acuosas. Generalmente se considera que los tensioactivos hidrófilos son los compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como los compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los cuales la escala de HLB no es generalmente aplicable. De forma similar, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de HLB igual o inferior de aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía aproximada utilizada generalmente para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticos y cosméticos.

Los tensioactivos hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Los tensioactivos iónicos adecuados incluyen, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de éster de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono- y diacetilado de mono y diglicéridos; mono- y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

Dentro del grupo mencionado anteriormente, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de éster de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono- y diacetilado de mono y diglicéridos; mono- y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

Los tensioactivos iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, lactilato de estearoil, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas y sales y mezclas de los mismos.

Los tensioactivos hidrófilos no iónicos pueden incluir, alquilglucósidos; alquilmaltosidos; alquiltioglucoídos; lauril macrogolglucéridos; polioxialquilenos alquil éteres tales como polietilenglicol alquil éteres; polioxialquilenos alquilfenoles tales como polietilenglicol alquilfenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenos alquil fenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenos sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, y esteroides; polioxietileno esteroides, derivados, y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de las mismas; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales, y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

Otros tensioactivos hidrófilos no iónicos incluyen, sin limitación, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 estearato, PEG-32 diestearato, PEG-40 estearato, PEG-100 estearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 trioleato de glicerilo, PEG-32 dioleato, PEG-20 laurato de glicerilo, PEG-30 laurato de glicerilo, PEG-20 estearato de glicerilo, PEG-20 oleato de glicerilo, PEG-30 oleato de glicerilo, PEG-30 laurato de glicerilo, PEG-40 laurato de glicerilo, PEG-40 aceite de almendra de palma, PEG-50 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino, PEG-35 aceite de ricino, PEG-60 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de maíz, PEG-6 caprato/caprilato glicéridos, PEG-8 caprato/caprilato glicéridos, poliglicerilo-10 laurato, PEG-30 colesterol, PEG-25 fitoesterol, PEG-30 esteroil de soja, PEG-20 tioleato, PEG-40 oleato de sorbitán, PEG-80 laurato de sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 lauril éter, POE-23 lauril éter, POE-10 oleil éter, POE-20 oleil éter, POE-20 estearil éter, PEG-100 succinato de tocoferilo, PEG-24 colesterol, poligliceril-IOleato, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie PEG 10-100 nonilfenol, serie PEG 15-100 octilfenol, y poloxámeros.

Los tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solamente: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilado; ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; poli(ésteres de ácidos grasos de sorbitán y etilenglicol); esteroides y derivados de esteroil; esteroides polioxietilados y derivados de esteroil; poli(ésteres alquílicos de etilenglicol); ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono- y diglicéridos; productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados vitamínicos solubles en aceite; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los tensioactivos lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

En una realización, para garantizar una buena solubilización y/o disolución del compuesto para su uso en la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto para su uso en la presente invención, la composición puede incluir un solubilizante. Esto puede ser especialmente importante para composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones inyectables. También se puede añadir un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/o de otros componentes, tales como tensioactivos, o para conservar la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

Los ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetil isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tal como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de los mismos, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosorbida, N-metil pirrolidonas, monooctanoína, dietilenglicol monoetil éter, y agua.

También se pueden utilizar mezclas de solubilizantes. Los ejemplos incluyen, triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofulol, transcitol, propilenglicol y dimetil isosorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofulol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizante que se puede incluir no está particularmente limitada. La cantidad de un solubilizante determinado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinar fácilmente un experto en la materia. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy superiores a las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, eliminando el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un paciente utilizando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por tanto, si está presente, el solubilizante puede estar en una relación en peso del 10 %, el 25 %, el 50 %, el 100 %, o hasta aproximadamente el 200 % en peso, basándose en el peso combinado del fármaco y de otros excipientes. Si se desea, también se pueden utilizar cantidades muy pequeñas de solubilizante, tal como el 5 %, el 2 %, el 1 % o incluso menos. Normalmente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente el 100 %, más normalmente, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso.

La composición puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, separadores, agentes antiespumantes, agentes tamponantes, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tónicos, aromatizantes, colorantes, odorantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y mezclas de los mismos.

Además, se puede incorporar un ácido o una base a la composición para facilitar el procesamiento, para potenciar la estabilidad, o por otras razones. Los ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de aluminio y magnesio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS). También son adecuadas bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinossulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, y ácido úrico. Las sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio también pueden usarse. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos y metales alcalinotérreos. Como ejemplos se puede incluir, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido alginico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinossulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico y ácido úrico.

Composiciones farmacéuticas para inyección

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer por inyección, que contiene la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y las cantidades de agentes en las composiciones son como se describen en el presente documento.

Las formas en las que las composiciones para su uso en la presente invención pueden incorporarse para la administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

También se utilizan convencionalmente soluciones acuosas en solución salina para inyección. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido (y sus mezclas adecuadas), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, para conservar el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2 en las cantidades necesarias en el disolvente apropiado con diversos otros ingredientes como se enumera anteriormente,

según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, determinados métodos de preparación convenientes son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier principio adicional deseado, a partir de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

Composiciones farmacéuticas para suministro tópico

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer para su administración transdérmica, que contiene la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2 y un excipiente farmacéutico adecuado para la administración transdérmica.

Las composiciones para su uso en la presente invención pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas o líquidas adecuadas para la administración local o tópica, tales como geles, jaleas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones acuosas, pomadas, soluciones, aceites, pastas, supositorios, pulverizaciones, emulsiones, soluciones salinas, soluciones basadas en dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los transportadores con densidades más altas son capaces de proporcionar una zona con una exposición prolongada a los principios activos. En cambio, una formulación en solución puede proporcionar una exposición más inmediata del principio activo en la zona elegida.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender transportadores o excipientes adecuados en fase sólida o de gel, que son compuestos que permiten una penetración aumentada de, o ayudan en el suministro de, moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Los expertos en la técnica de la formulación tópica conocen muchas de las moléculas potenciadoras de la penetración existentes. Los ejemplos de tales transportadores y excipientes incluyen, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcoholes, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Otra formulación ilustrativa para su uso en la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2 en cantidades controladas, ya sea con o sin otro agente.

En la materia se conocen bien la construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 5.023.252; 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para el suministro continuo, intermitente o a demanda de agentes farmacéuticos.

Otras composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse a partir de composiciones descritas en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural o intrarraquídea. En la técnica se conocen bien las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas. Véanse, por ejemplo, Anderson, *et al.* eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; y Pratt y Taylor, eds., Principles of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, N.Y., 1990.

La administración de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2 o la composición farmacéutica de estos compuestos se puede efectuar mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o por infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante suministro local por catéter o *stent*, o a través de inhalación. La combinación de compuestos también se puede administrar por vía intraadiposa o intratecal.

Las composiciones para su uso en la invención también pueden suministrarse a través de un dispositivo impregnado o recubierto, tal como un *stent*, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Dicho método de administración puede, por ejemplo, ayudar en la prevención o mejoría de la reestenosis después de procedimientos tales como angioplastia con globo. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos para su uso en la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y la proliferación de las células de músculo liso en la pared arterial que contribuyen a la reestenosis. Para su uso en la invención, un compuesto puede administrarse, por ejemplo, por

suministro local a partir de los pilares de un *stent*, a partir de un injerto de *stent*, partir de injertos, o a partir de la cubierta o revestimiento de un *stent*. En algunas realizaciones, un compuesto para su uso en la invención se mezcla con una matriz. Dicha matriz puede ser una matriz polimérica y puede servir para unir el compuesto con a el *stent*. Las matrices poliméricas adecuadas para tal uso, incluyen, por ejemplo, poliésteres a base de lactona o copoliésteres tales como polilactida, glicólido de policaprolactona, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli(éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etilenvinilacetato), polímeros o copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, polihidroxietil metilmetacrilato, polivinilpirrolidinona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices adecuadas pueden ser no degradables o degradarse con el tiempo, liberando el compuesto o los compuestos. La combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, puede aplicarse a la superficie del *stent* mediante diversos métodos, tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento con brocha. Los compuestos se pueden aplicar en un disolvente y se puede dejar que el disolvente se evapore, formando así una capa de compuesto sobre el *stent*. Como alternativa, el compuesto puede colocarse en el cuerpo del *stent* o injerto, por ejemplo, en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto difunde fuera del cuerpo del *stent* para ponerse en contacto con la pared arterial. Dichos *stents* pueden prepararse sumergiendo un *stent* fabricado para contener tales microporos o microcanales en una solución del compuesto para su uso en la invención en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. El exceso de fármaco en la superficie del *stent* puede eliminarse mediante un lavado adicional rápido con disolvente. Aún en otras realizaciones, los compuestos para su uso en la invención pueden unirse de manera covalente a un *stent* o injerto. Se utilizarse un enlazador covalente que se degrade *in vivo*, conduciendo a la liberación del compuesto para uso en la invención. Puede utilizarse para tal fin cualquier unión bioinestable, tal como las uniones éster, amida o anhídrido. La combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, puede administrarse adicionalmente por vía intravascular a partir de un globo utilizado durante una angioplastia. La administración extravascular de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, a través del pericardio o mediante aplicación en la adventicia de formulaciones para su uso en la invención también se puede realizar para disminuir la reestenosis.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de un compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Si se desea, tales formas farmacéuticas pueden tamponarse adecuadamente.

La invención también proporciona kits para su uso en el tratamiento del cáncer. Los kits incluyen un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, ya sea solos o en combinación en un envasado adecuado, y material escrito (por ejemplo, en forma de prospecto de envase o etiqueta) que puede incluir instrucciones de uso, análisis de estudios clínicos y un listado de efectos secundarios. Dichos kits también pueden incluir información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales de prospecto del envase, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos, que indiquen o establezcan las actividades y/o las ventajas de la composición, y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacológicas u otra información útil para el personal sanitario. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales de experimentación que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos en seres humanos. El kit puede contener además otro agente. En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, los inhibidores de PI3K y JAK-2 y el agente se proporcionan como composiciones separadas en recipientes separados dentro del kit. En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, los inhibidores de PI3K y JAK-2 y el agente se proporcionan como una única composición dentro de un recipiente del kit. El envasado adecuado y los artículos adicionales para su uso (por ejemplo, vasito dosificador para preparaciones líquidas, envoltorios de papel de aluminio para minimizar la exposición al aire) son conocidos en la técnica y pueden incluirse en el kit. Los kits descritos en el presente documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a profesionales sanitarios, incluidos médicos, enfermeros, farmacéuticos y responsables de los listados de medicamentos. Los kits también pueden, en realizaciones seleccionadas, comercializarse directamente al consumidor.

Dosificaciones y pautas posológicas

Las cantidades de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, administradas, dependerán del mamífero que se esté tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición de los compuestos y del criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,05 a 7 g/día, tal como aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que, en otros casos, se pueden emplear dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

En realizaciones seleccionadas, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, se administra en una única dosis. Normalmente, tal administración será por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir a los agentes rápidamente. Sin embargo, pueden usarse otras vías según sea apropiado. Para el tratamiento de una afección aguda, puede utilizarse también una dosis única de la combinación de los inhibidores de PI3K y BTK.

En realizaciones seleccionadas, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, se administra en múltiples dosis. La dosificación puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o más de seis veces por día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otras realizaciones, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, se administra aproximadamente una vez por día a 6 veces por día. En otra realización, la administración de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, se logra una dosificación continua y se mantiene durante tanto tiempo como sea necesario.

La administración de los agentes para su uso en la invención puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En realizaciones seleccionadas, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En realizaciones seleccionadas, la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, los inhibidores de PI3K, BCL-2, JAK-2, y/o BTK, se administran crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Se puede administrar una cantidad eficaz de la combinación de un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) más, opcionalmente, inhibidores de PI3K y JAK-2, en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía parenteral, vía intramuscular, vía subcutánea, vía oral, vía tópica, o como una inhalación.

Uso en el tratamiento de cánceres, incluidos cánceres de tumores sólidos y otras enfermedades

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), cáncer de páncreas, carcinoma de colon, carcinoma mamario, cáncer de mama, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón, tioma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer ocular, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraocular, cánceres de cavidad bucal y orofaríngeos, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, de cabeza, de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cánceres relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cánceres inducidos por virus tales como carcinoma de cuello uterino (papilomavirus humano), enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B y carcinoma nasofaríngeo (virus de Epstein-Barr), sarcoma de Kaposi y linfomas de derrames primario (virus del herpes de sarcoma de Kaposi), carcinoma hepatocelular (virus de la hepatitis B y de la hepatitis C) y leucemias de linfocitos T (virus de leucemia de linfocitos T humano-1), tumores esofágicos, neoplasias hemáticas, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mielocítica crónica, linfoma difuso de linfocitos B grandes (incluidos los subtipos de linfocitos B activados (LBA) y linfocitos B del centro germinal (BCG)), tumor de esófago, linfoma centrofolicular, tumor de cabeza y cuello, infección por el virus de la hepatitis C, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon metastásico, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano de escasa malignidad, tumor de ovario, tumor de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma en estadio IV, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B, LLA de linfocitos B maduros, linfoma folicular, linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits para su uso en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, en donde la dosis es eficaz para inhibir la señalización entre las células del tumor sólido y al menos un microentorno seleccionado del grupo que consiste en macrófagos, monocitos, mastocitos,

linfocitos T auxiliares, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores, linfocitos citolíticos naturales, células supresoras de origen mieloide, linfocitos B reguladores, neutrófilos, células dendríticas y fibroblastos. En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, 5 cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer colorrectal, en donde la dosis es eficaz para inhibir la señalización entre las células del tumor sólido y al menos un microentorno seleccionado del grupo que consiste en macrófagos, monocitos, mastocitos, linfocitos T auxiliares, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T reguladores, linfocitos citolíticos naturales, células supresoras de origen mieloide, linfocitos B reguladores, neutrófilos, células dendríticas y fibroblastos. La eficacia de las combinaciones de compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento, 10 la prevención y/o la gestión de las enfermedades o trastornos indicados, puede someterse a ensayo usando varios modelos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de páncreas se describen en Herreros-Villanueva, *et al.* World J. Gastroenterol. 2012,18, 1286-1294. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de mama se describen, por ejemplo, en Fantozzi, Breast Cancer Res. 2006, 8, 212. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de ovario se describen, por ejemplo, en Mullany, *et al.*, Endocrinology 2012, 153, 1585-92; y Fong, *et al.*, J. Ovarian Res. 2009, 2, 12. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el melanoma se describen, en Damsky, *et al.*, Pigment Cell & Melanoma Res. 2010, 23, 853-859. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de pulmón se describen en Meuwissen, *et al.*, Genes & Development, 2005, 19, 643-664. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer de pulmón se describen, por ejemplo, en Kim, Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2009, 2, 55-60; y Sano, Head Neck Oncol. 2009, 1, 32. Los modelos para determinar la eficacia de los tratamientos para el cáncer colorrectal, incluido el modelo CT26, se describen a continuación en los ejemplos.

Uso en el tratamiento de pacientes sensibles a episodios hemorrágicos

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano sensible a episodios hemorrágicos. 25 En algunas realizaciones, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano intolerante a ibrutinib.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano sensible a episodios hemorrágicos, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas, 30 incluyendo cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), cáncer de páncreas, carcinoma de colon, carcinoma mamario, cáncer de mama, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón, tioma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer ocular, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraocular, cánceres de cavidad bucal y orofaríngeos, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, 35 de cabeza, de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cánceres relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer inducido por virus, glioblastoma, tumores esofágicos, neoplasias hemáticas, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mielocítica crónica, linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumor de esófago, linfoma centrofolicular, tumor de cabeza y cuello, 40 infección por el virus de la hepatitis C, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon metastásico, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano de escasa malignidad, tumor de ovario, tumor de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma en estadio IV, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B, LLA de linfocitos B maduros, linfoma folicular, linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt.

45 En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano sensible a trombosis mediadas por plaquetas.

En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y el principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario se administran secuencialmente. En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y el principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario se administran de forma conjunta. En 50 realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) se administra antes del principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. En realizaciones seleccionadas, el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) se administra después del principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. En realizaciones seleccionadas, un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, se coadministra con el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y el principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario al mismo tiempo o en momentos distintos. 55

Los principios farmacéuticos activos antiplaquetarios y anticoagulantes seleccionados para su uso en la presente invención incluyen, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina), inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP) (por ejemplo, clopidogrel y ticlopidina), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, cilostazol), inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), inhibidores de la recaptación

de adenosina (por ejemplo, dipiridamol) y ácido acetilsalicílico (aspirina). En otras realizaciones, los ejemplos de principios farmacéuticos activos antiplaquetarios para su uso en la presente invención incluyen anagrelida, aspirina/dipiridamol de liberación prolongada, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, vorapax, tirofiban HCl, eptifibatida, abciximab, argatroban, bivalirudina, dalteparina, desirudina, enoxaparina, fondaparinux, heparina, lepirudina, apixabán, dabigatrán etexilato mesilato, rivaroxabán y warfarina.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprenden una dosis terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario, en donde el principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario se selecciona del grupo que consiste en acenocumarol, anagrelida, clorhidrato de anagrelida, abciximab, aloxiprina, antitrombina, apixabán, argatroban, aspirina, aspirina con dipiridamol de liberación prolongada, beraprost, betrixabán, bivalirudina, carbasalato de calcio, cilostazol, clopidogrel, bisulfato de clopidogrel, cloricromén, etexilato de dabigatrán, darexabán, dalteparina, dalteparina de sodio, defibrotida, dicumarol, difenadiona, dipiridamol, ditazol, desirudina, edoxabán, enoxaparina, enoxaparina de sodio, eptifibatida, fondaparinux, fondaparinux de sodio, heparina, heparina de sodio, heparina de calcio, idraparinux, idraparinux de sodio, iloprost, indobufeno, lepirudina, heparina de bajo peso molecular, melagatrán, nadroparina, otamixabán, parnaparina, fenindiona, fenprocoumón, prasugrel, picotamida, prostaciclina, ramatroban, reviparina, rivaroxabán, sulodexida, terutroban, terutroban de sodio, ticagrelor, ticlopidina, clorhidrato de ticlopidina, tinzaparina, tinzaparina de sodio, tirofiban, clorhidrato de tirofiban, treprostinilo, treprostinilo de sodio, triflusal, vorapax, warfarina, warfarina de sodio, ximelagatrán, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano sensible a trombosis mediadas por plaquetas.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano con antecedentes de trombosis, que comprenden un agente anticoagulante o antiplaquetario, en donde el agente anticoagulante o antiplaquetario se selecciona del grupo que consiste en clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, warfarina, acenocumarol, dicumarol, fenprocoumón, heparina, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux e idraparinux.

En realizaciones seleccionadas, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano sensible a la trombosis mediada por plaquetas, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), cáncer de páncreas, carcinoma de colon, carcinoma mamario, cáncer de mama, fibrosarcoma, mesotelioma, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón, tioma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer de células escamosas, cáncer de piel, cáncer ocular, retinoblastoma, melanoma, melanoma intraocular, cánceres de cavidad bucal y orofaríngeos, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, de cabeza, de cuello, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer testicular, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, cánceres relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer inducido por virus, glioblastoma, tumores esofágicos, neoplasias hemáticas, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia mielocítica crónica, linfoma difuso de linfocitos B grandes, tumor de esófago, linfoma centrofoliular, tumor de cabeza y cuello, infección por el virus de la hepatitis C, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon metastásico, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano de escasa malignidad, tumor de ovario, tumor de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón microcítico, melanoma en estadio IV, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos B, LLA de linfocitos B maduros, linfoma folicular, linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt.

Los agentes antiplaquetarios y anticoagulantes preferidos para su uso en la presente invención incluyen, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina), inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP) (por ejemplo, clopidogrel y ticlopidina), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, cilostazol), inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), inhibidores de la recaptación de adenosina (por ejemplo, dipiridamol) y ácido acetilsalicílico (aspirina). En otras realizaciones, los ejemplos de agentes antiplaquetarios para su uso en la presente invención incluyen anagrelida, aspirina/dipiridamol de liberación prolongada, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, vorapax, tirofiban HCl, eptifibatida, abciximab, argatroban, bivalirudina, dalteparina, desirudina, enoxaparina, fondaparinux, heparina, lepirudina, apixabán, dabigatrán etexilato mesilato, rivaroxabán y warfarina.

Combinaciones de inhibidores de BTK, inhibidores de PI3K, inhibidores de JAK-2 y/o inhibidores de BCL-2 con anticuerpos anti-CD20

Las combinaciones, las composiciones y los kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer también pueden administrarse de forma segura con anticuerpos inmunoterapéuticos, tales

como los anticuerpos anti-CD20 rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab e ibritumomab, y o fragmentos de unión a antígeno, derivados, conjugados, variantes, y complejos marcados con radioisótopos de los mismos, que se pueden proporcionar solos o con principios farmacéuticos activos quimioterapéuticos convencionales, tales como los descritos en el presente documento. El antígeno CD20 (también llamado antígeno de diferenciación restringido a linfocitos B humanos, Bp35 o B1) se encuentra en la superficie de linfocitos B maduros y "pre-B" normales, incluidos los linfocitos B malignos. Nadler, *et al.*, J. Clin. Invest. 1981, 67, 134-40; Stashenko, *et al.*, J. Immunol. 1980, 139, 3260-85. El antígeno CD20 es una proteína integral de membrana glucosilada, con un peso molecular de aproximadamente 35 kD. Tedder, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85, 208-12. CD20 también se expresa en la mayoría de las células de linfoma no hodgkiniano de linfocitos B, pero no se encuentra en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. Los anticuerpos anti-CD20 se utilizan actualmente como terapias para muchas neoplasias malignas hemáticas, incluyendo el LNH de escasa malignidad, LNH agresivo y LLC/LLCP. Lim, *et al.*, Haematologica 2010, 95, 135-43; Beers, *et al.*, Sem. Hematol. 2010, 47, 107-14; y Klein, *et al.*, mAbs 2013, 5, 22-33.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática, que comprenden además un anticuerpo anti-CD20, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 se selecciona de un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo radiomarcado del mismo. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además un anticuerpo anti-CD20, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante, o complejo marcado con radioisótopo del mismo, y en donde el anticuerpo anti-CD20 se une específicamente al CD20 humano con una K_D seleccionada del grupo que consiste en 1×10^{-7} M o menos, 5×10^{-8} M o menos, 1×10^{-8} M o menos, y 5×10^{-9} M o menos. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 se clasifican como de tipo I o tipo II, como se describe en Klein, *et al.*, mAbs 2013, 5, 22-33. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 de tipo I se caracterizan por su unión con un epítipo de clase I, la localización de CD20 en balsas lipídicas, la alta citotoxicidad dependiente del complemento, la capacidad de unión completa, la agregación homotípica débil y la inducción moderada de muerte celular. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 de tipo II se caracterizan por su unión con un epítipo de clase I, por carecer de una localización de CD20 en balsas lipídicas, la baja citotoxicidad dependiente del complemento, la capacidad de unión reducida a la mitad, la agregación homotípica y la inducción de muerte celular fuerte. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 tanto de tipo I como de tipo II, presentan citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y, por tanto, son útiles con los inhibidores de BTK descritos en el presente documento. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 de tipo I incluyen rituximab, ocrelizumab y ofatumumab. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 de tipo II incluyen a obinutuzumab y tositumomab.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido que comprenden además un anticuerpo anti-CD20, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además un anticuerpo anti-CD20, en donde el anticuerpo anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante, o complejo marcado con radioisótopo del mismo, y en donde el anticuerpo anti-CD20 se une específicamente al CD20 humano con una K_D seleccionada del grupo que consiste en 1×10^{-7} M o menos, 5×10^{-8} M o menos, 1×10^{-8} M o menos, y 5×10^{-9} M o menos.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además un anticuerpo anti-CD20 de tipo I, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además un anticuerpo anti-CD20 de tipo II, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, la invención proporciona una combinación de un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un anticuerpo anti-CD20 de tipo I, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo, para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano. En una realización, la invención proporciona una combinación de un inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un anticuerpo anti-CD20 de tipo II, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo, para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano.

En realizaciones seleccionadas de las combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, el uso comprende además la administración de combinaciones del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) con y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 secuencialmente. En realizaciones seleccionadas de las combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, el uso comprende además la administración de combinaciones del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) con, y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 de manera conjunta. En realizaciones seleccionadas de las combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, el uso comprende además la administración de combinaciones del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) con y un inhibidor de BCL-2 que es venetoclax antes del anticuerpo monoclonal anti-CD20. En realizaciones seleccionadas de las combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, el uso comprende además la administración de combinaciones del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) con y un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, después del principio farmacéutico activo anticoagulante o antiplaquetario. En realizaciones seleccionadas de las combinaciones, composiciones y kits como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, el uso comprende además la administración de combinaciones del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) con un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante el mismo período de tiempo, y la administración del inhibidor de BTK continúa después de que la administración del anticuerpo monoclonal anti-CD20 se haya completado.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es rituximab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano dirigido contra CD20, y su estructura comprende una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene secuencias de región variable de cadena ligera y pesada murina y secuencias de región constante humana. El rituximab está compuesto por dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 213 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas de rituximab se expone en la SEQ ID NO: 1. La secuencia de aminoácidos de las cadenas ligeras de rituximab se expone en la SEQ ID NO: 2. El rituximab está disponible en el mercado y sus propiedades y uso en el cáncer y en otras enfermedades se describen con más detalle en Rastetter, *et al.*, Ann. Rev. Med. 2004, 55, 477-503, y en Plosker y Figgett, Drugs, 2003, 63, 803-43. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a rituximab. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 90 % con la SEQ ID NO: 1. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 90 % con la SEQ ID NO: 2. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 95 % con la SEQ ID NO: 1. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 95 % con la SEQ ID NO: 2. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 98 % con la SEQ ID NO: 1. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 98 % con la SEQ ID NO: 2. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 99 % con la SEQ ID NO: 1. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 99 % con la SEQ ID NO: 2.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es obinutuzumab, o un fragmento de unión al antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. El obinutuzumab también se conoce como afutuzumab o GA-101. El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD20. La secuencia de aminoácidos para las cadenas pesadas de obinutuzumab se expone en la SEQ ID NO: 3. La secuencia de aminoácidos para las cadenas ligeras de obinutuzumab se expone en la SEQ ID NO: 4. El obinutuzumab está disponible en el mercado y sus propiedades y uso en el cáncer y en otras enfermedades se describen con más detalle en Robak, Curr. Opin. Investig. Drugs 2009, 10, 588-96. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a obinutuzumab. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 90 % con la SEQ ID NO: 3. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 90 % con la SEQ ID NO: 4. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 95 % con la SEQ ID NO: 3. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 95 % con la SEQ ID NO: 4. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 98 % con la SEQ ID NO: 3. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 98 % con la SEQ ID NO: 4. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 99 % con la SEQ ID NO: 3. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 99 % con la SEQ ID NO: 4. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab es una inmunoglobulina G1, anti-(antígeno de linfocitos B humanos CD20 (miembro 1 de la subfamilia A de 4 dominios que atraviesan la membrana, antígeno de superficie de linfocitos B B1, Leu-16 o Bp35)), anticuerpo de cadena pesada des-CH3107-K- γ 1 de monoclonal de ratón humanizado obinutuzumab (222-219')-disulfuro con dímero de cadena ligera κ de monoclonal de ratón humanizado obinutuzumab (228-228":231-231")-disulfuro.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es ofatumumab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. El ofatumumab se describe en Cheson, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 3525-30. La estructura cristalina del fragmento Fab de ofatumumab se ha informado en la referencia 3GIZ del banco de datos de proteínas (en inglés, *Protein Data Bank*) y en Du, *et al.*, Mol. Immunol. 2009, 46, 2419-2423. El ofatumumab está disponible en el mercado, y su preparación, propiedades y uso en el cáncer y otras enfermedades se describen con más detalle en la patente de Estados Unidos N.º 8.529.202 B2. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a ofatumumab. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada variable de más del 90 % con la SEQ ID NO: 5. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera variable de más del 90 % con la SEQ ID NO: 6. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada variable de más del 95 % con la SEQ ID NO: 5. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera variable de más del 95 % con la SEQ ID NO: 6. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada variable de más del 98 % con la SEQ ID NO: 5. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera variable de más del 98 % con la SEQ ID NO: 6. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada variable de más del 99 % con la SEQ ID NO: 5. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera variable de más del 99 % con la SEQ ID NO: 6. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada del fragmento Fab de más del 90 % con la SEQ ID NO: 7. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera del fragmento Fab de más del 90 % con la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada del fragmento Fab de más del 95 % con la SEQ ID NO: 7. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera del fragmento Fab de más del 95 % con la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada del fragmento Fab de más del 98 % con la SEQ ID NO: 7. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera del fragmento Fab de más del 98 % con la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada del fragmento Fab de más del 99 % con la SEQ ID NO: 7. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera del fragmento Fab de más del 99 % con la SEQ ID NO: 8. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab es una inmunoglobulina G1, anti-(antígeno de linfocitos B humanos CD20 (miembro 1 de la subfamilia A de 4 dominios que atraviesan la membrana, antígeno de superficie de linfocitos B B1, Leu-16 o Bp35)); anticuerpo de cadena pesada γ 1 de monoclonal humano ofatumumab-CD20 (225-214')-disulfuro con cadena ligera κ de monoclonal humano ofatumumab-CD20, dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es veltuzumab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. Veltuzumab también se conoce como hA20. Veltuzumab se describe en Goldenberg, *et al.*, Leuk. Lymphoma 2010, 51, 747-55. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a veltuzumab. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 90 % con la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 90 % con la SEQ ID NO: 10. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 95 % con la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 95 % con la SEQ ID NO: 10. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 98 % con la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 98 % con la SEQ ID NO: 10. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 99 % con la SEQ ID NO: 9. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 99 % con la SEQ ID NO: 10. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab es una inmunoglobulina G1, anti-(antígeno de linfocitos B humanos CD20 (miembro 1 de la subfamilia A de 4 dominios que atraviesan la membrana, Leu-16, Bp35)); dímero de cadena pesada γ 1 de monoclonal de ratón humanizado hA20 [218-arginina,360-ácido glutámico,362-metionina] (224-213')-disulfuro con cadena ligera κ de monoclonal de ratón humanizado hA20 (230-230":233-233")-bisdisulfuro.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es tositumomab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es tositumomab marcado con ¹³¹I. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a tositumomab. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 90 % con la SEQ ID NO: 11. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 90 % con la SEQ ID NO: 12. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 95 % con la SEQ ID NO: 11. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del

95 % con la SEQ ID NO: 12. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 98 % con la SEQ ID NO: 11. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 98 % con la SEQ ID NO: 12. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 99 % con la SEQ ID NO: 11. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 99 % con la SEQ ID NO: 12.

En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es ibritumomab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo. La forma activa de ibritumomab utilizada en terapia es ibritumomab tiuxetán. Cuando se utiliza con ibritumomab, el quelante tiuxetán (ácido dietilentriaminopentaacético) forma un complejo con un isótopo radiactivo tal como ^{90}Y o ^{111}In . En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es ibritumomab tiuxetán, o un complejo marcado con radioisótopos del mismo. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un anticuerpo monoclonal biosimilar anti-CD20 aprobado por una o más autoridades reguladoras de fármacos con referencia a ibritumomab y/o ibritumomab tiuxetán. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 90 % con la SEQ ID NO: 13. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 90 % con la SEQ ID NO: 14. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 95 % con la SEQ ID NO: 13. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 95 % con la SEQ ID NO: 14. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 98 % con la SEQ ID NO: 13. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 98 % con la SEQ ID NO: 14. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena pesada de más del 99 % con la SEQ ID NO: 13. En una realización, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 tiene una identidad de secuencia de cadena ligera de más del 99 % con la SEQ ID NO: 14.

En una realización, un anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo que consiste en obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab e ibritumomab, y/o fragmentos de unión a antígeno, derivados, conjugados, variantes, y complejos marcados con radioisótopos de los mismos, se administra a un sujeto por infusión en una dosis seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg y aproximadamente 2000 mg. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 se administra semanalmente. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 se administra cada dos semanas. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 se administra mensualmente. En una realización, el anticuerpo anti-CD20 se administra a una dosis inicial más baja, que se aumenta cuando se administra en intervalos posteriores administrados mensualmente. Por ejemplo, la primera infusión puede suministrar 300 mg de anticuerpo anti-CD20, y las dosis semanales posteriores podrían suministrar 2.000 mg de anticuerpo anti-CD20 durante ocho semanas, seguido de dosis mensuales de 2.000 mg de anticuerpo anti-CD20. Durante cualquiera de las realizaciones anteriores, los inhibidores de BTK de realizaciones de la presente invención y combinaciones de los inhibidores de BTK con inhibidores de PI3K, inhibidores de JAK-2 y/o inhibidores de BCL-2, pueden administrarse diariamente, dos veces por día, o a distintos intervalos como se describe anteriormente, a las dosificaciones descritas anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende una composición que comprende una combinación del inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, con inhibidores de PI3K, inhibidores de JAK-2, y una composición que comprende un anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo que consiste en rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab e ibritumomab, o un fragmento de unión a antígeno, derivado, conjugado, variante o complejo marcado con radioisótopos del mismo, para su uso en el tratamiento de la LLC o la LLCP, neoplasias malignas hemáticas, neoplasias malignas de linfocitos B o cualquiera de las otras enfermedades descritas en el presente documento. Las composiciones son típicamente ambas composiciones farmacéuticas. El kit es para su uso en la coadministración del anticuerpo anti-CD20 y el inhibidor de BTK y el inhibidor de BCL-2 descritos en el presente documento, ya sea de manera simultánea o por separado, en el tratamiento de la LLC o la LLCP, neoplasias malignas hemáticas, neoplasias malignas de linfocitos B, o cualquiera de las otras enfermedades descritas en el presente documento.

Las secuencias del anticuerpo anti-CD20 a las que se hace referencia anteriormente se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1. Secuencias del anticuerpo anti-CD20.

Identificador	Secuencia (símbolos de aminoácidos de una letra)
SEQ ID NO: 1 cadena pesada de rituximab	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWVKQT PGRGLEWIGA IYPGNGDTSY 60 NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST YYGGDWYFNV WGAGTTVTVS 120 AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS 180 SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHPK SNTKVDKKVE PKSCDKHTHC PPCPAPELLG 240 GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD 360 ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR 420 WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 451
SEQ ID NO: 2 cadena ligera de rituximab	QIVLSQSPAI LSASPGKEVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWIYAT SNLASGVPVR 60 FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT 180 SKADYEKKHV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC 213
SEQ ID NO: 3 cadena pesada de obinutuzumab	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYDY 60 NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA 120 STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSF NSGALTSGVH TFPAYLQSSG 180 LYSLSVVTVV PSSSLGTQTY ICNVNHPKSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP 240 SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNK TKPREEQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL 360 TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ 420 QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
SEQ ID NO: 4 cadena ligera de obinutuzumab	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSLH HNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV 60 SGVPDRFSGS GSGTDTTLKI SRVEAEDGVV YYCAQNLLEP YTFGGGTKEV IKRTVAAPSV 120 FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL 180 SSTLTLSKAD YEKKHYACE VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219
SEQ ID NO: 5 cadena pesada variable de ofatumumab	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSGIGY 60 ADSVKGRFTI SRDNAKSLY LQMNSLRAD TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVT 120 SS 122
SEQ ID NO: 6 cadena ligera variable de ofatumumab	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRTGIPA 60 RFSGSGSGTD FTLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIK 107
SEQ ID NO: 7 cadena pesada del fragmento Fab de ofatumumab	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFN DYAMHWVRQA PGKGLEWVST ISWNSGSGIGY 60 ADSVKGRFTI SRDNAKSLY LQMNSLRAD TALYYCAKDI QYGNYYYGMD VWGQGTITVT 120 SSASTKGPSV FPLAPGSSKS TSGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTG GVHTFPAVLQ 180 SSGLYSLSSV VTPSSSLGT QTYICNVNHPK PSNTKVDKKV EP 222
SEQ ID NO: 8 cadena ligera del fragmento Fab de ofatumumab	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRTGIPA 60 RFSGSGSGTD FTLTISSELP EDFAVYYCQQ RSNWPITFGQ GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP 120 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT 180 LSKADYEKKH VYACEVTHQ LSSPVTKSFN R 211
SEQ ID NO: 9 cadena pesada de veltuzumab	QVQLQQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT SYNMHWVKQA PGQGLEWIGA IYPGNGDTSY 60 NQKFKGKATL TADESTNTAY MELSSLRSED TAFYYCARST YYGGDWYFDV WGQGTITVTVS 120 SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS 180 SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHPK SNTKVDKKVE PKSCDKHTHC PPCPAPELLG 240 GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE 360 EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR 420 WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 451
SEQ ID NO: 10 cadena ligera de veltuzumab	DIQLTQSPSS LSASVGDRTV MTCRASSSVS YIHWFQQKPG KAPKPWIYAT SNLASGVPVR 60 FSGSGSGTDY TFISSLQPE DIATYYCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLT 180 SKADYEKKHV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC 213

(continuación)

Identificador	Secuencia (símbolos de aminoácidos de una letra)
SEQ ID NO: 11 cadena pesada de tositumomab	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHVVKQT PRQGLEWIGA IYPNGDTSY 60 NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTGTTVTV 120 SGPSVFPLAP SSKTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY 180 SLSSVVTVPSS SLLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKAEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV 240 FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPFSRDELTK 360 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 420 NVFSCSVMEH ALHNNHTQKS LSLSPGK 447
SEQ ID NO: 12 cadena ligera de tositumomab	QIVLSQSPAI LSASPGKVT MTCRASSSVS YMHVYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASGVPAR 60 FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPTFGAG TKLELKRIVA APSVFIFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL 180 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR 210
SEQ ID NO: 13 cadena pesada de ibritumomab	QAYLQQSGAE LVRPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHVVKQT PRQGLEWIGA IYPNGDTSY 60 NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYFCARVV YYSNSYWFYD VWGTGTTVTV 120 SAPSVYPLAP VCGDITGSSV TLGCLVKGYF PEPVTLTWSN GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT 180 LSSSVTVTSS TWPSQSITCN VAHPASSTKV DKKIEPRGPT IKPCPPCKCP APNLLGGPSV 240 FIFPPKIKDV LMISLPIVT CVVVDVSEDD PDVQISWFTN NVEVHTAQTQ THREDYNSTL 300 RVVSLPIQH QDWMSGKEFK CKVNNKDLPA PIERTISKPK GSVRAPQVYV LPPPEEEMTK 360 KQVTLTCMVT DFMPEDIYVE WTNNGKTELN YKNTPEVLDL DGSYFMYSKL RVEKKNWVER 420 NSYSCSVVHE GLHNNHTTKS FSR 443
SEQ ID NO: 14 cadena ligera de ibritumomab	QIVLSQSPAI LSASPGKVT MTCRASSSVS YMHVYQQKPG SSPKPWIYAP SNLASGVPAR 60 FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SFNPTFGAG TKLELKRADA APTVFIFPPS 120 DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL 180 SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFN 209

Combinaciones de inhibidores de BTK. Inhibidores de PI3K. Inhibidores de JAK-2 y/o inhibidores de BCL-2 con principios farmacéuticos activos quimioterapéuticos

Las combinaciones, las composiciones y los kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer también pueden administrarse de forma segura con principios farmacéuticos activos quimioterapéuticos, tales como gemcitabina y paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel). En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de gemcitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, el cáncer de tumor sólido en cualquiera de las realizaciones anteriores es cáncer de páncreas.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (que en conjunto puede denominarse "FCR" o "quimioterapia de FCR"). En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de quimioterapia de FCR. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemáticas o un cáncer de tumor sólido que comprenden un inhibidor de BTK de fórmula (XVIII) y un inhibidor de BCL-2, que es venetoclax, y que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de quimioterapia de FCR. Se ha demostrado que la quimioterapia de FCR mejora la supervivencia en pacientes con cáncer, como se describe en Hallek, *et al.*, Lancet. 2010, 376, 1164-1174.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (también conocida como hidroxidaunomicina), sulfato de vincristina (también denominada oncovin) y prednisona (que en conjunto pueden denominarse "R-CHOP" o "quimioterapia de R-CHOP"). En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de quimioterapia de R-CHOP. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia de R-CHOP. Se ha demostrado que la quimioterapia de R-CHOP mejora las tasas de supervivencia global y sin progresión a 10 años de los pacientes con cáncer, como se describe en Sehn, Blood, 2010, 116, 2000-2001.

En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano y que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de nab-paclitaxel. En una realización, la invención proporciona combinaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hemática o un cáncer de tumor sólido en un ser humano, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de nab-paclitaxel. En una realización, el cáncer de tumor sólido en cualquiera de las realizaciones anteriores es cáncer de páncreas.

Ejemplos

Las realizaciones comprendidas en el presente documento se describen ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 5 - Combinación sinérgica de un inhibidor de BCL-2 y el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII)

Se realizaron experimentos de combinación para determinar el comportamiento sinérgico, aditivo o antagonista de las combinaciones de fármacos utilizando los métodos descritos anteriormente en el Ejemplo 2. El estudio se realizó utilizando el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (venetoclax).

Los resultados detallados de los estudios en líneas celulares para el inhibidor de BTK de Fórmula (XVIII) y el inhibidor de BCL-2 de Fórmula (LXVI) (venetoclax) se proporcionan en la FIG. 95 a la FIG. 115. Los resultados de los estudios en línea celulares se resumen en la Tabla 6.

TABLA 6. Sumario de los resultados de la combinación de un inhibidor de BTK con un inhibidor de BCL-2 (S = sinérgico, A = aditivo, X = sin efecto).

Línea celular	Indicación	DE25	DE50	DE75	DE90
Mino	LCM	A	S	S	S
U937	Mieloide	S	S	S	S
JVM-13	del manto	S	S	S	S
K562	LMC	X	X	X	X
REC-1	LNHem	X	S	S	S
EB3	de Burkitt	X	S	S	S
CA46	de Burkitt	X	X	X	X
DB	LDLBG	X	A	A	A
Namalwa	de Burkitt	X	S	S	S
HBL-1	LBA	X	S	S	S
SU-DHL-10	BCG	X	A	S	S
Maver-1	del manto	S	S	S	S
SU-DHL-1	LBA	X	S	S	S
Pfeiffer	LNHem	X	S	S	X
SU-DHL-2	LBA	X	X	X	X
TMD-8	LBA	S	S	A	X
Raji	de Burkitt	X	X	X	X
Jeko	del manto	S	S	S	S

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Acerta Pharma B.V.

<120> COMBINACIONES TERAPÉUTICAS DE UN INHIBIDOR DE BTK, UN INHIBIDOR DE PI3K, UN INHIBIDOR

DE JAK-2, Y/O UN INHIBIDOR DE BCL-2

<130> 055112-5012-WO

<140> PCT/IB2015/000000

<141> 11/08/2015

5 <150> 62/035.795
<151> 11/08/2014

<150> 62/088.240
<151> 05/12/2014

10 <150> 62/115.497
<151> 12/02/2015

<150> 62/181.160
<151> 17/06/2015

<160> 14

<170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

ES 2 900 184 T3

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

ES 2 900 184 T3

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 2

<211> 213

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab.

<400> 2

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

ES 2 900 184 T3

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab.

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ES 2 900 184 T3

Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Asn	Val	Phe	Asp	Gly	Tyr	Trp	Leu	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	115	120	125	
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	130	135	140	
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155	160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190	
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	195	200	205	
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	210	215	220	
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	225	230	235	240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	245	250	255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	260	265	270	
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	275	280	285	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	290	295	300	
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	305	310	315	320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	325	330	335	

ES 2 900 184 T3

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 4

<211> 219

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumab.

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

ES 2 900 184 T3

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 5

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera variable del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

<400> 6

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

10 <210> 7

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Fragmento Fab de la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

ES 2 900 184 T3

<400> 7

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asp	Tyr	20	25	30	
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Thr	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Asp	Ile	Gln	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	100	105	110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	115	120	125	
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Thr	130	135	140	
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	145	150	155	160
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	165	170	175	
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	180	185	190	
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	195	200	205	
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	210	215	220			

<210> 8

<211> 211

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 900 184 T3

<220>

<223> Fragmento Fab de la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ofatumumab.

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg
210

5

<210> 9

<211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 veltuzumab.

<400> 9

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Met Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

ES 2 900 184 T3

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys

<210> 10
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 veltuzumab.

<400> 10

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
          20           25           30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
          35           40           45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
          50           55           60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65           70           75           80

Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
          85           90           95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
          100          105          110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
          115          120          125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
          130          135          140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145          150          155          160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
          165          170          175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
          180          185          190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
    
```

ES 2 900 184 T3

195

200

205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 tositumomab.

<400> 11

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

ES 2 900 184 T3

180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn 195 200 205		
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His 210 215 220		
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val 225 230 235 240		
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr 245 250 255		
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu 260 265 270		
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys 275 280 285		
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser 290 295 300		
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 305 310 315 320		
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 325 330 335		
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 340 345 350		
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 355 360 365		
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn 370 375 380		
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser 385 390 395 400		
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg 405 410 415		
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 420 425 430		
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 435 440 445		

<210> 12

<211> 210

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 tositumomab.

<400> 12

ES 2 900 184 T3

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg
210

<210> 13
<211> 443
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 900 184 T3

<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ibritumomab.

<400> 13

Gln	Ala	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Arg	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Val	Val	Tyr	Tyr	Ser	Asn	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	100	105	110	
Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160
Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175	

ES 2 900 184 T3

Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp	180	185	190	
Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	195	200	205	
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	210	215	220	
Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235	240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	245	250	255	
Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	260	265	270	
Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	275	280	285	
Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300	
Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	305	310	315	320
Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	325	330	335	
Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	340	345	350	
Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	355	360	365	
Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	370	375	380	
Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	385	390	395	400
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	405	410	415	
Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	420	425	430	

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
435 440

<210> 14
<211> 209
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CD20 ibritumomab.

<400> 14

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

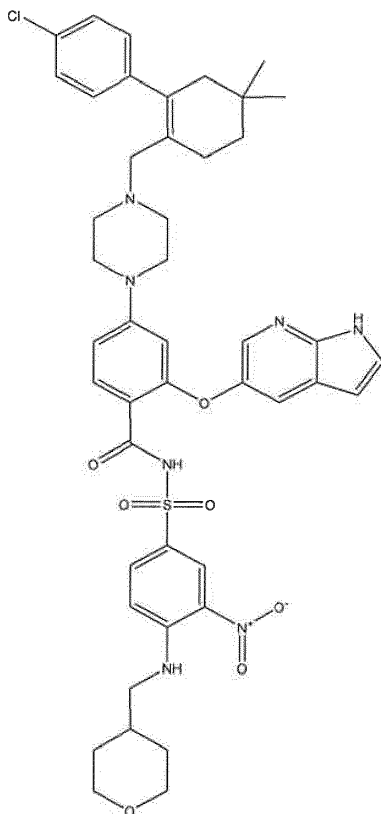
ES 2 900 184 T3

Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe
		195					200					205			

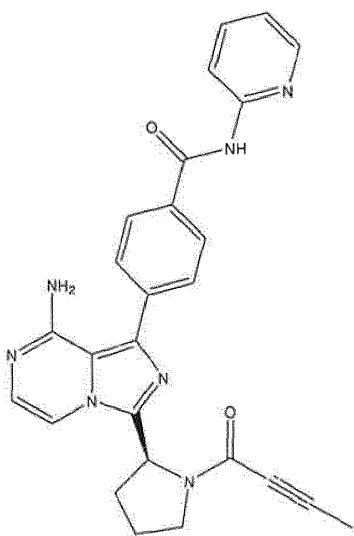
Asn

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende (1) un inhibidor de linfoma de linfocitos B 2 (BCL-2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano, en donde el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula:



y el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula:



2. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de BCL-2 es para administrarse antes de la administración del inhibidor de BTK.

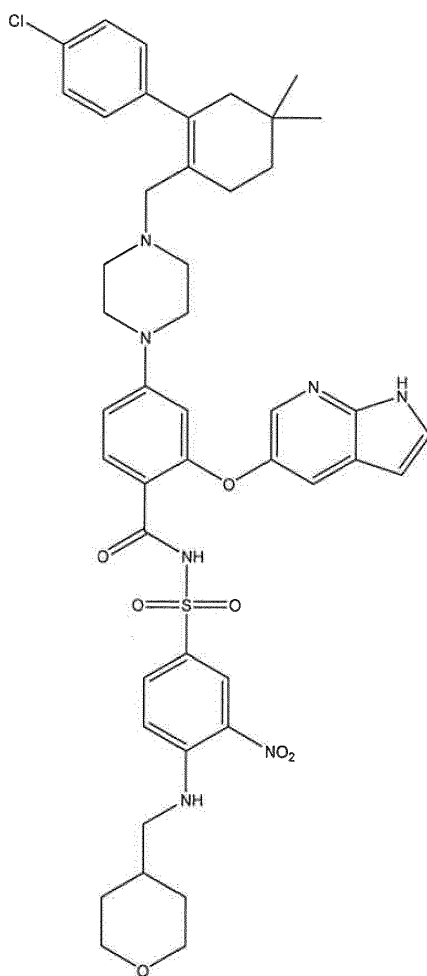
3. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de BCL-2 es para administrarse simultáneamente con la administración del inhibidor de BTK.

4. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de BCL-2 es para administrarse al sujeto después de la administración del inhibidor de BTK.

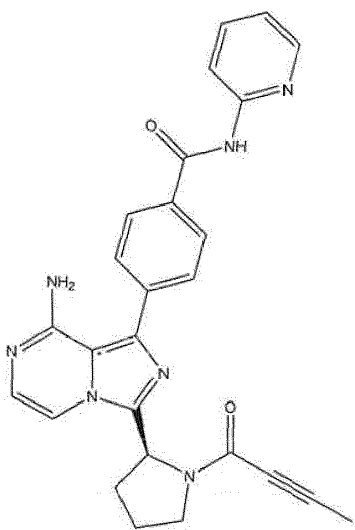
5. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la combinación comprende además un anticuerpo anti-CD20 seleccionado del grupo que consiste en rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab, tositumomab y ibritumomab.

6. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el cáncer es una neoplasia maligna hemática seleccionada del grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica de células pequeñas (LLCP), linfoma no hodgkiniano (LNH), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B), linfoma de Burkitt, macroglobulinemia de Waldenström (MW), mieloma múltiple y mielofibrosis.

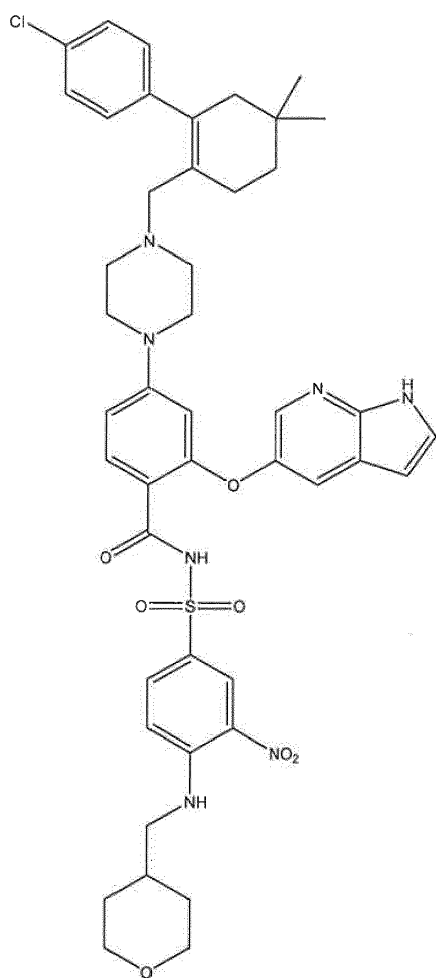
7. Una composición farmacéutica que comprende (1) un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano, en donde el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula:



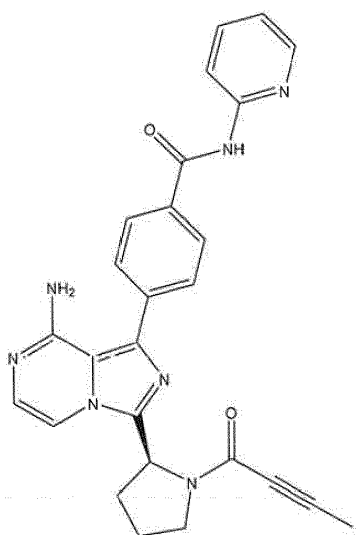
15 y el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula:



8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una cantidad del inhibidor de BTK seleccionada del grupo que consiste en 5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg y 550 mg.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una cantidad del inhibidor de BCL-2 seleccionada del grupo que consiste en 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg y 500 mg.
10. Un kit que comprende (1) una composición que comprende un inhibidor de BCL-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) una composición que comprende un inhibidor de BTK o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el kit es para la coadministración de un inhibidor de BCL-2 y un inhibidor de BTK, ya sea simultáneamente o por separado para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano, en donde el inhibidor de BCL-2 es un compuesto de fórmula:



y el inhibidor de BTK es un compuesto de fórmula:



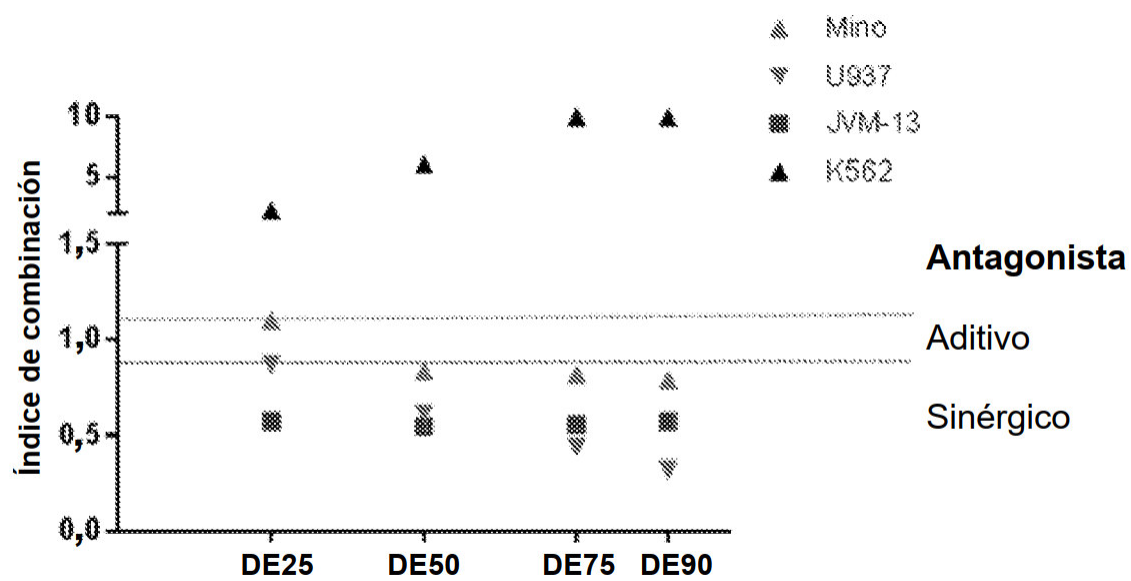


FIG. 95

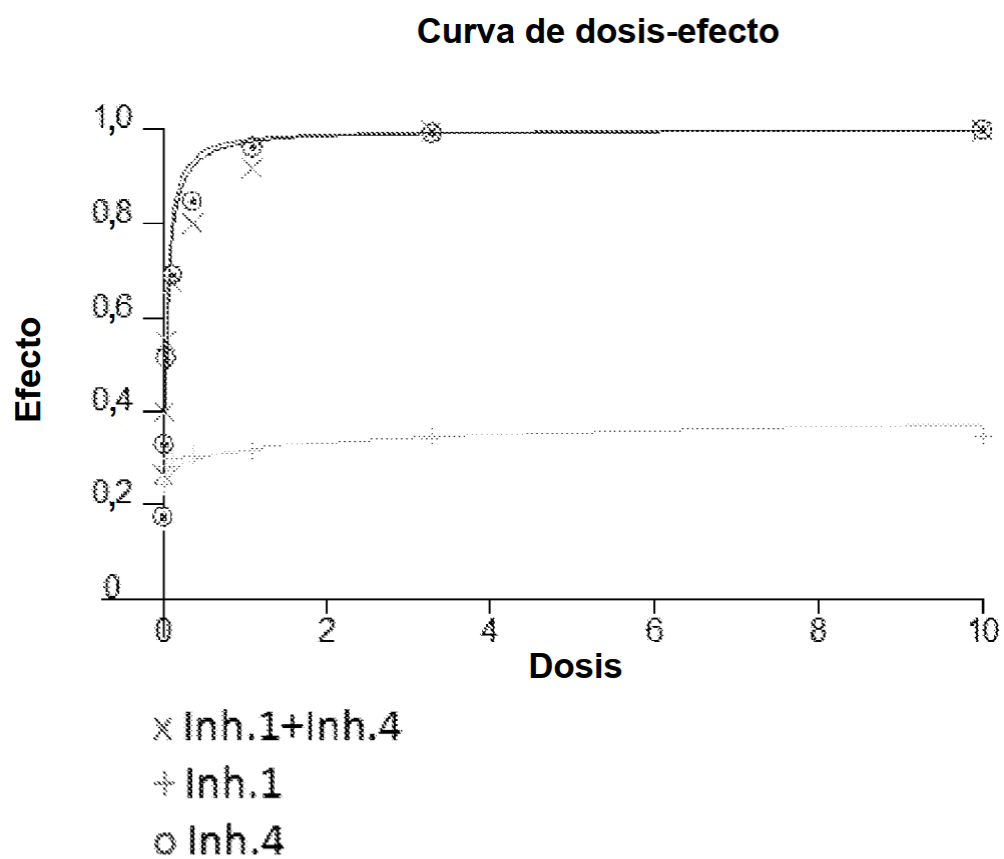


FIG. 96

Curva de dosis-efecto

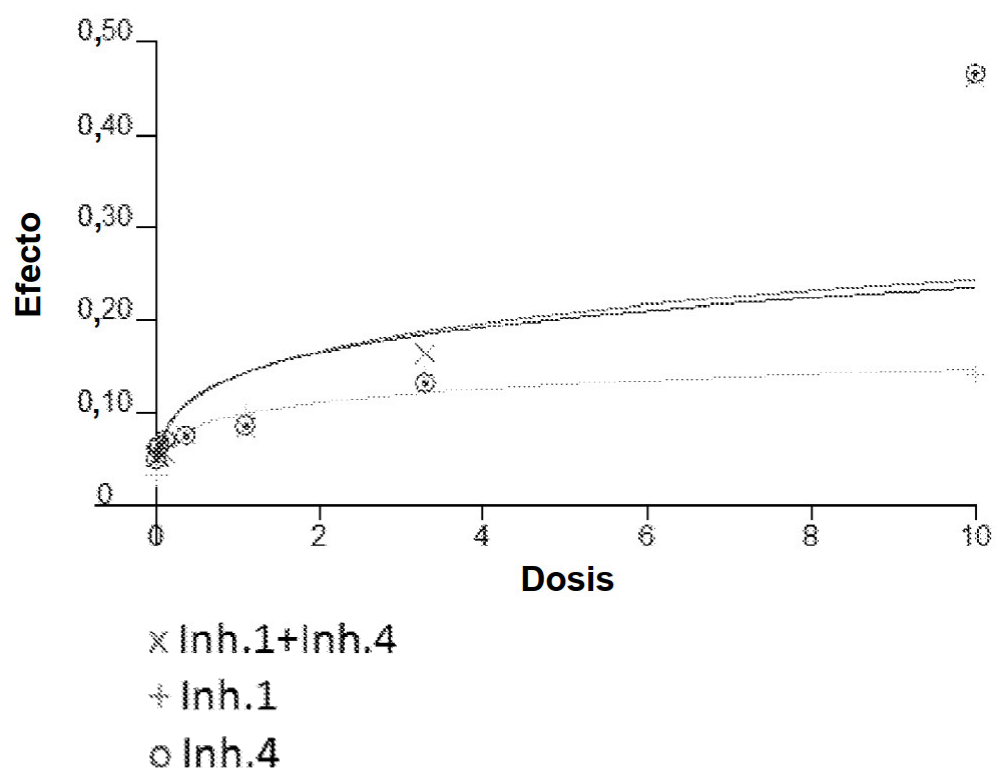


FIG. 97

Curva de dosis-efecto

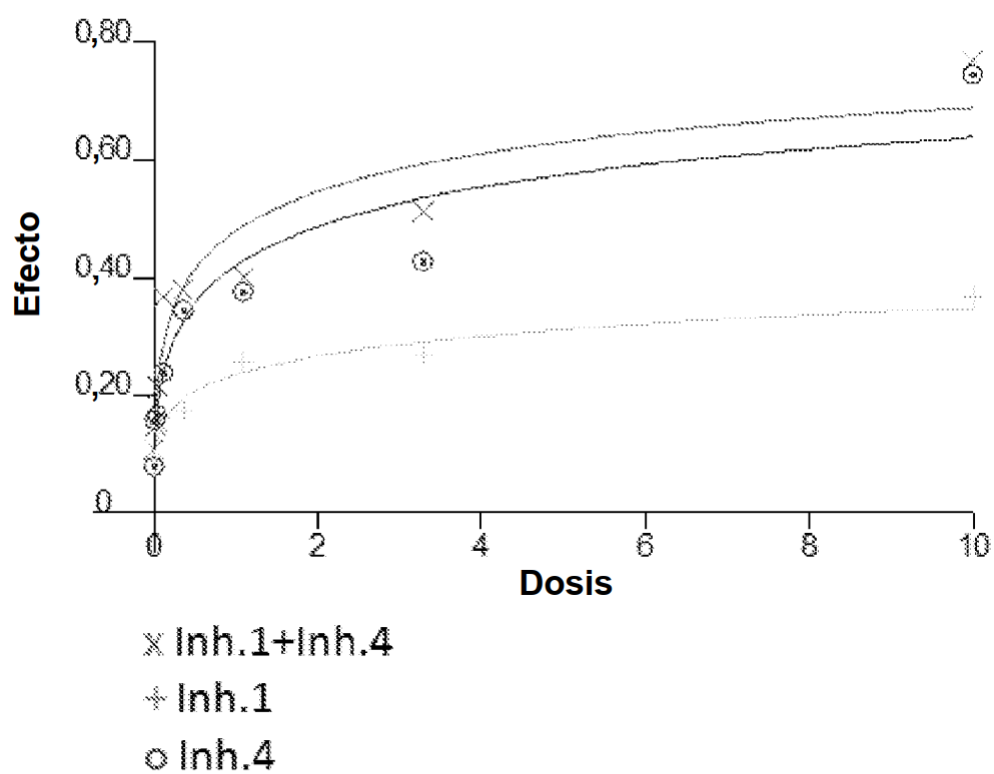


FIG. 98

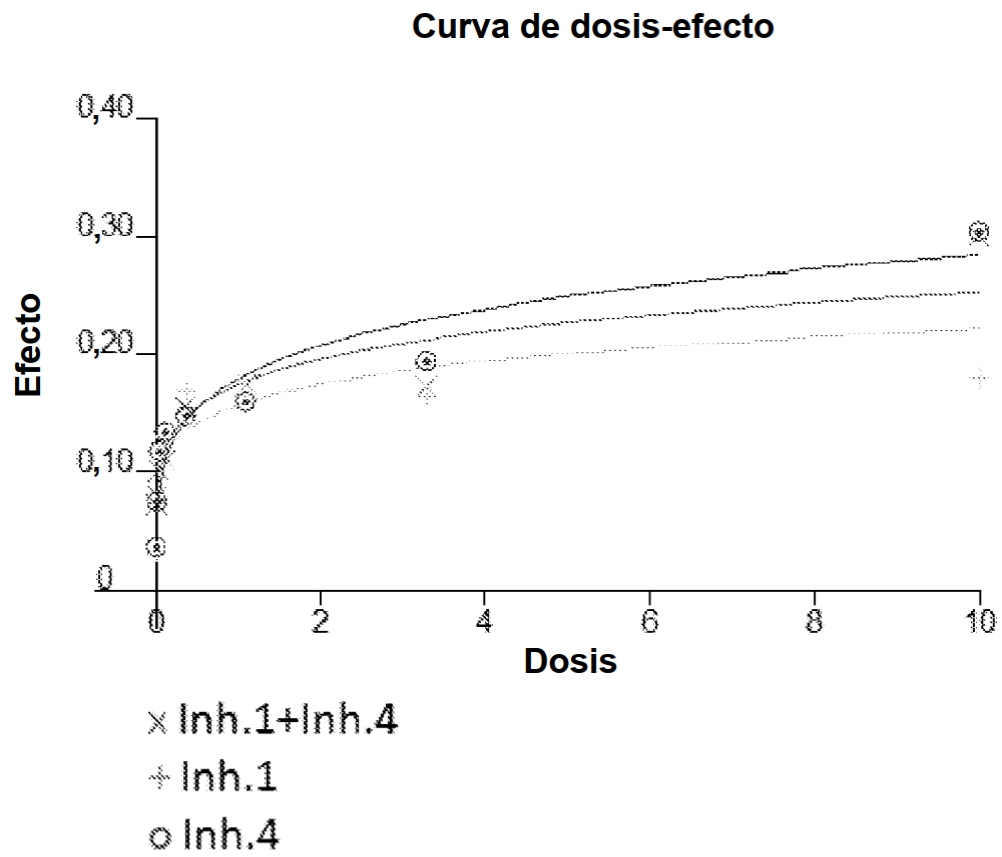


FIG. 99

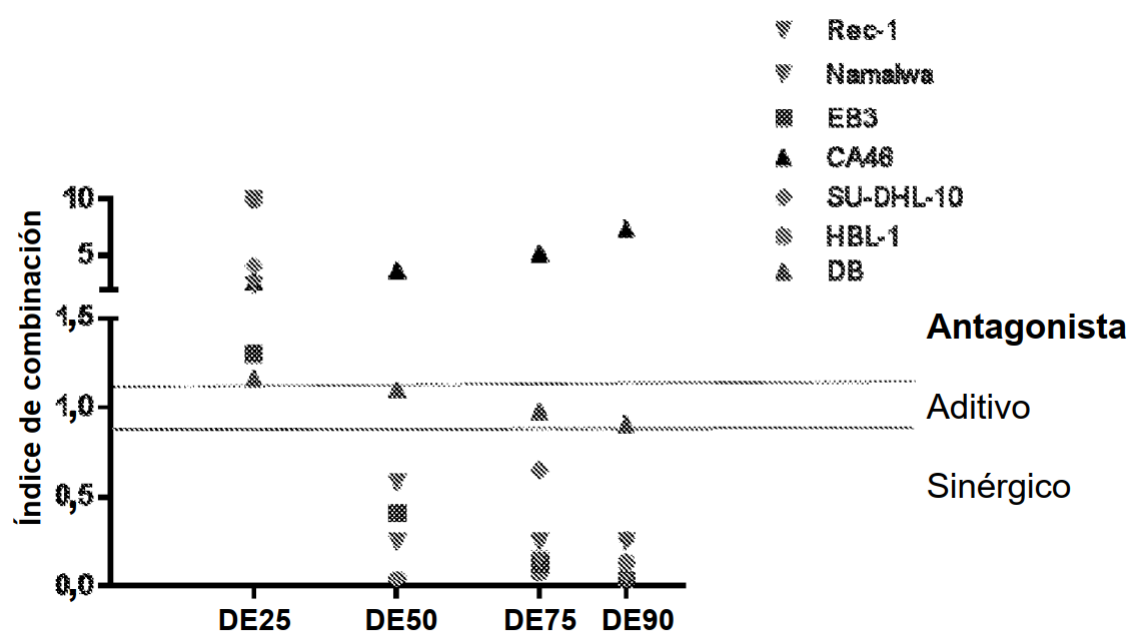


FIG. 100

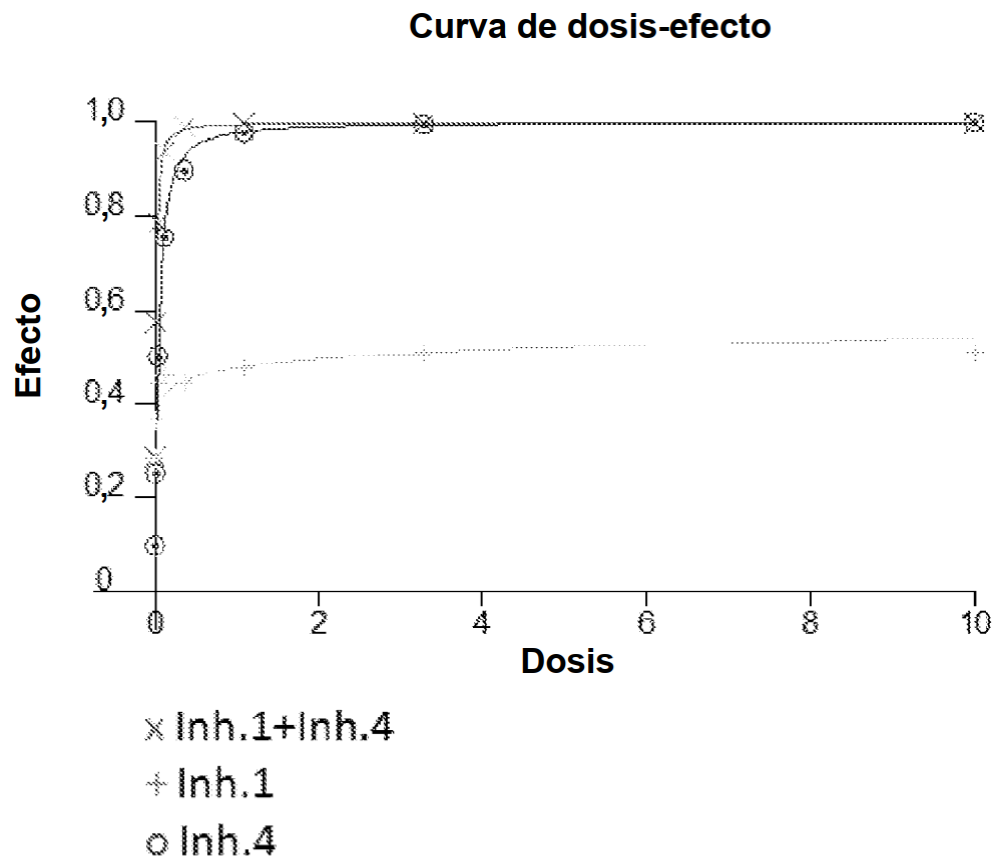


FIG. 101

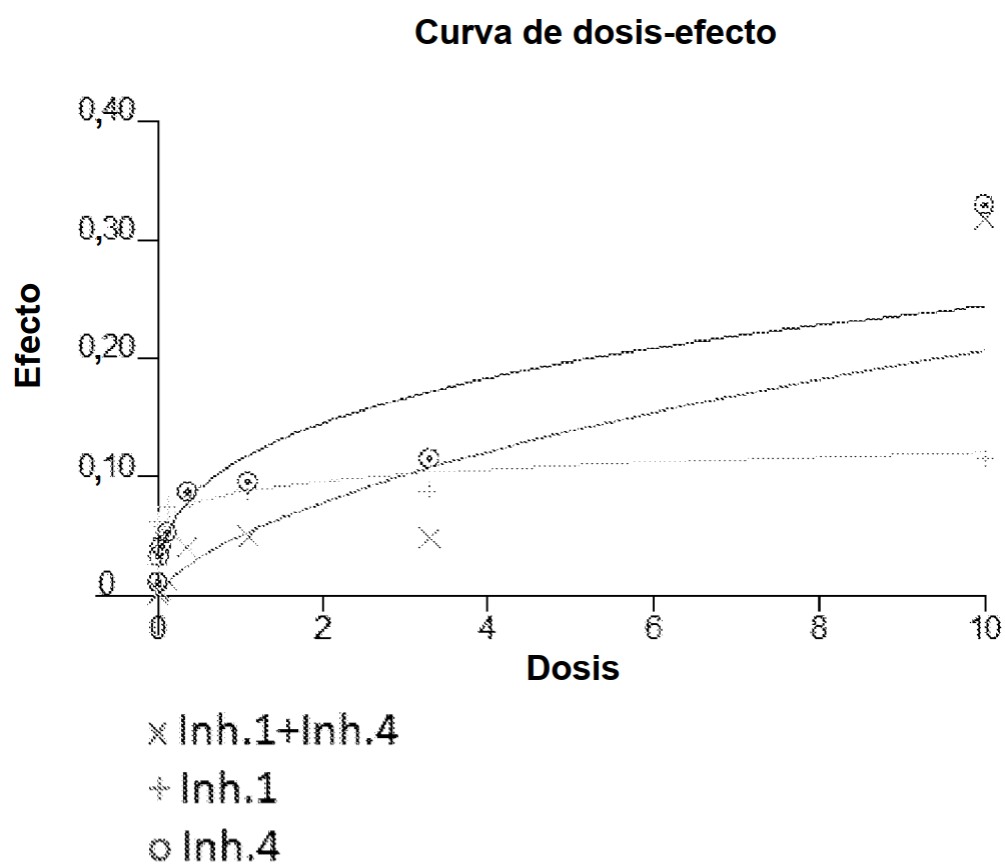


FIG. 102

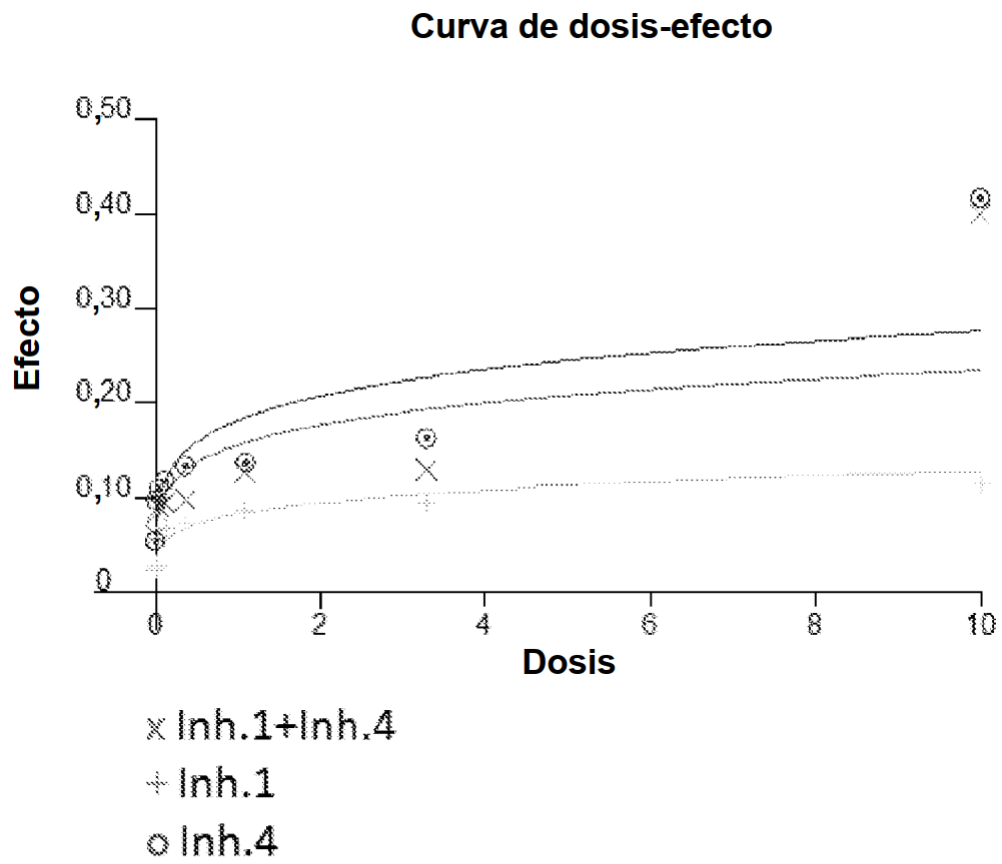


FIG. 103

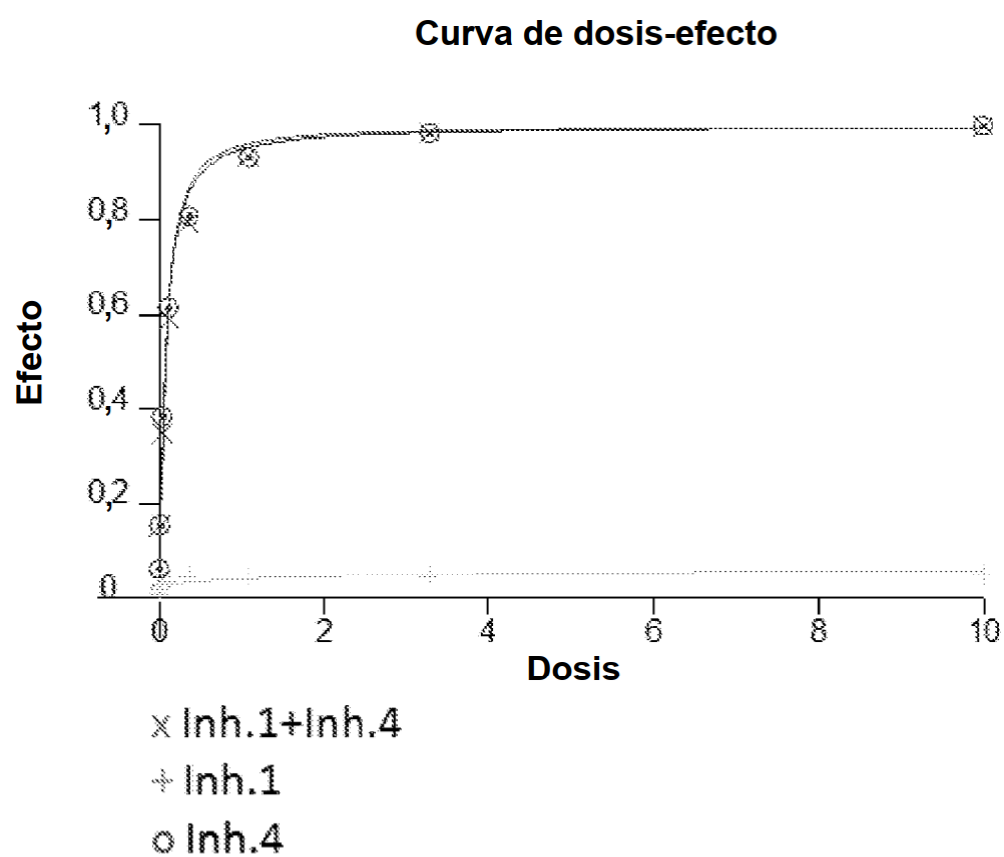


FIG. 104

Curva de dosis-efecto

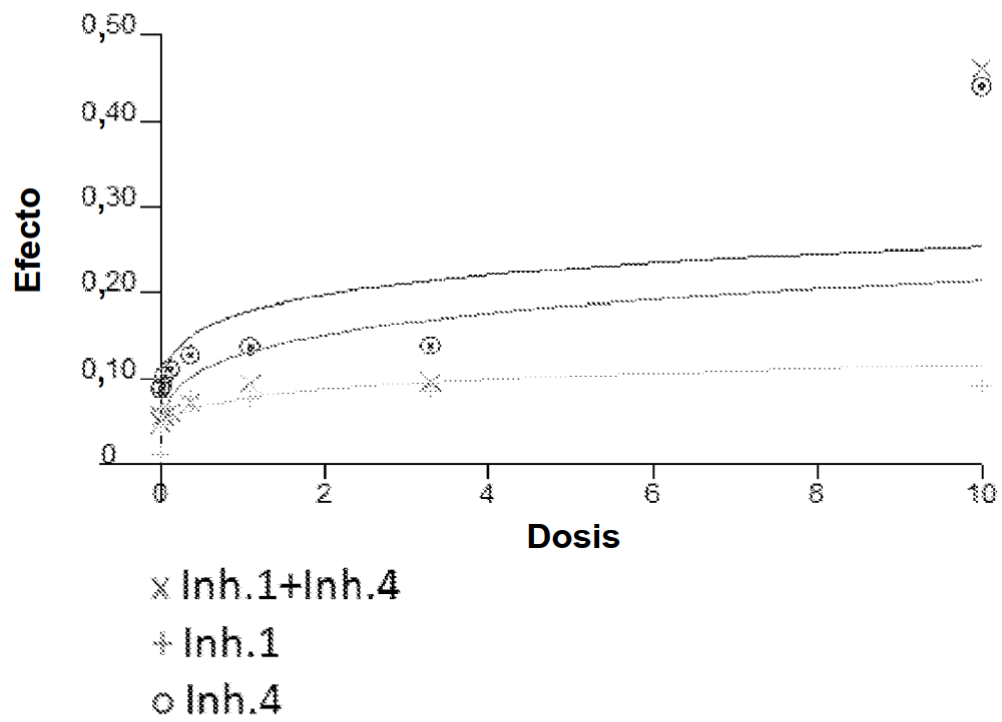


FIG. 105

Curva de dosis-efecto

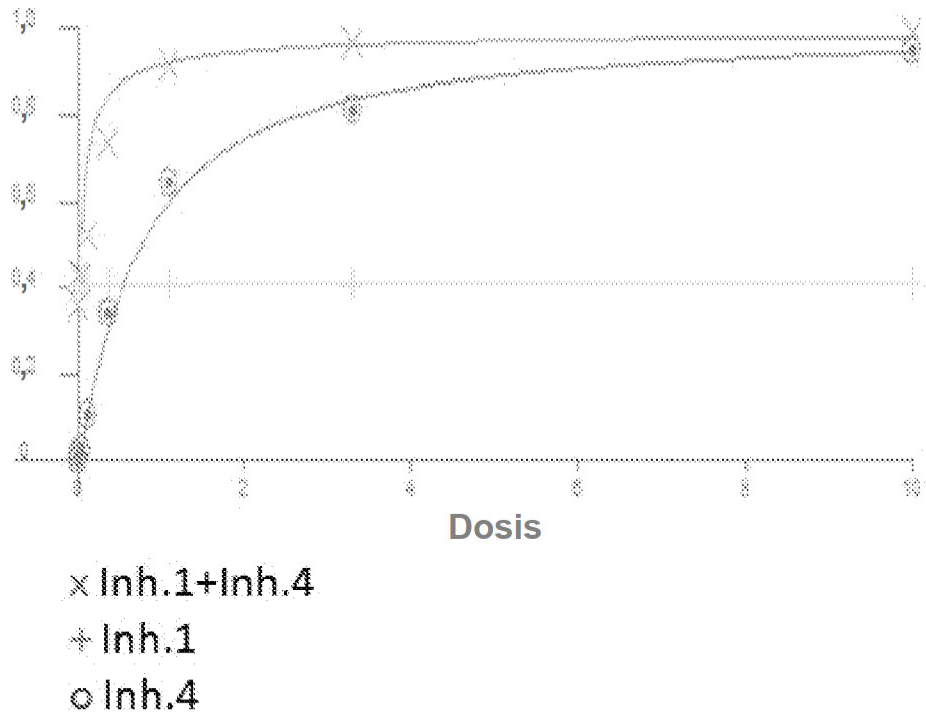


FIG. 106

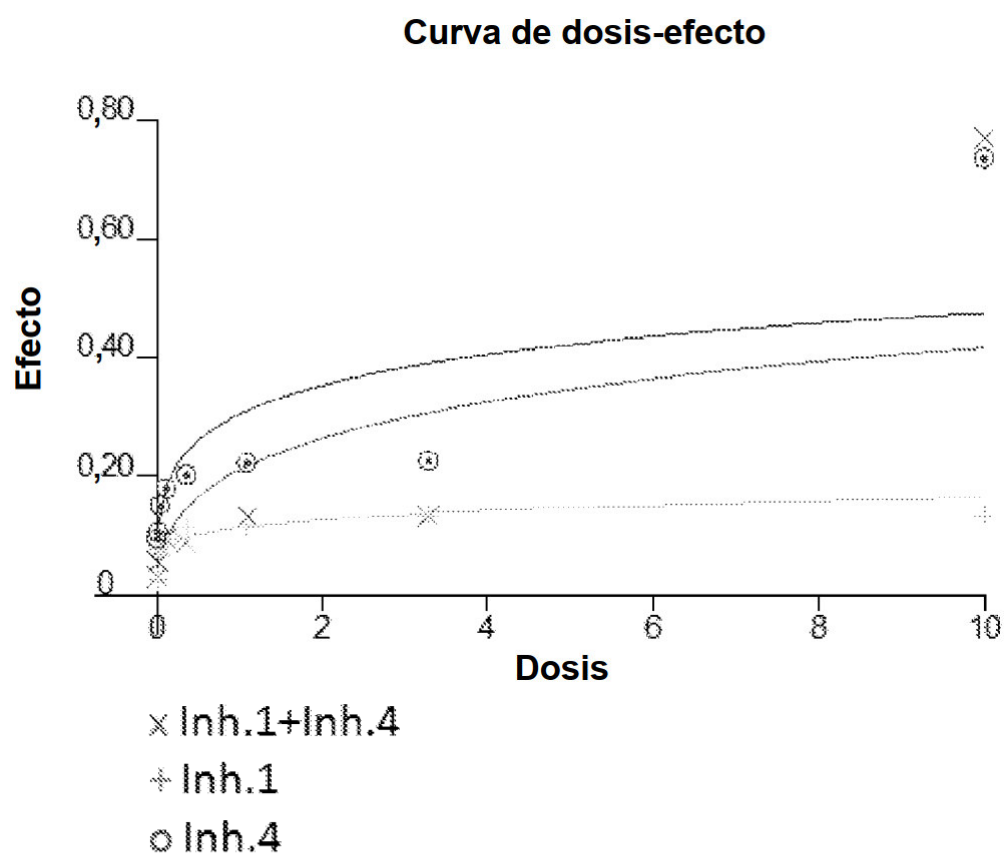


FIG. 107

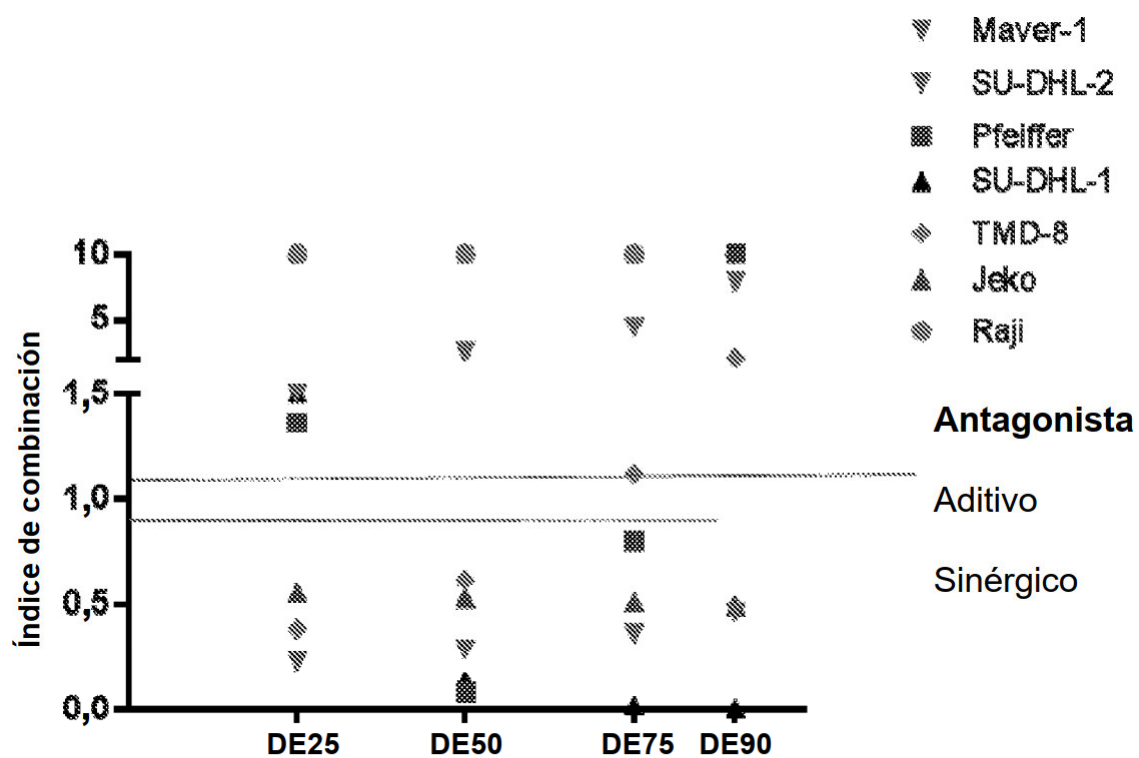


FIG. 108

Curva de dosis-efecto

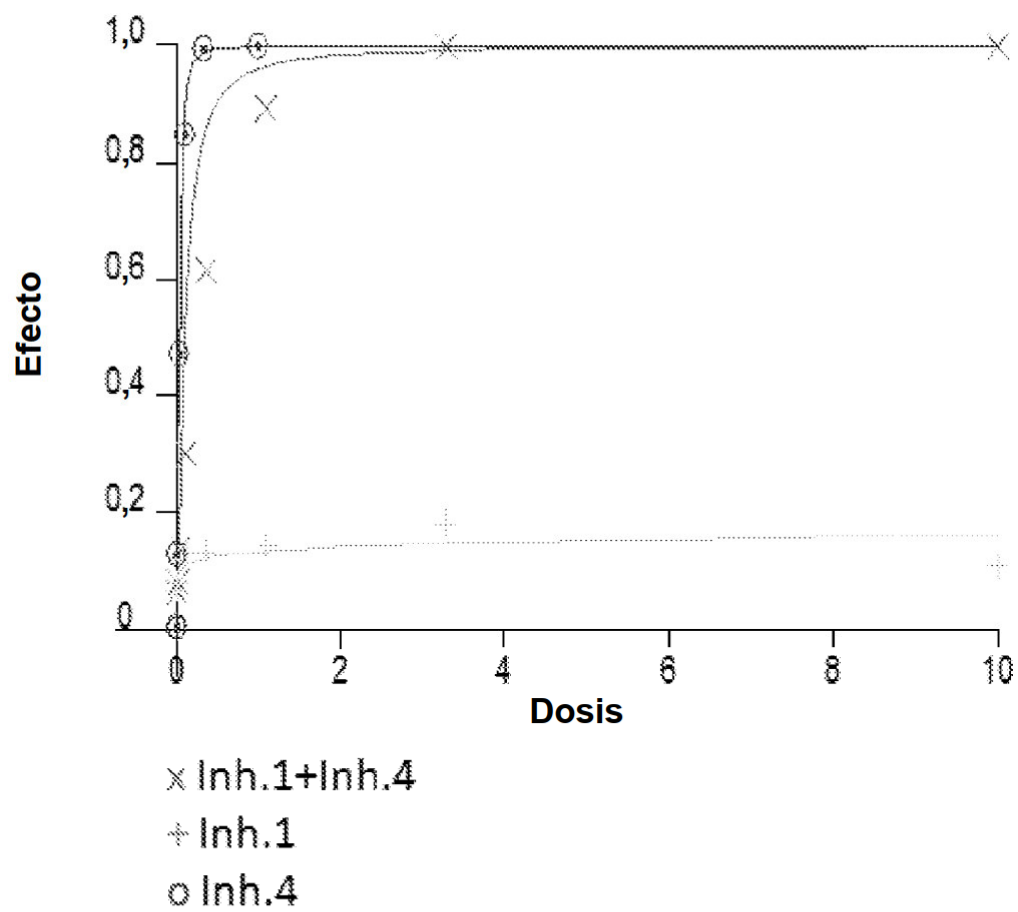


FIG. 109

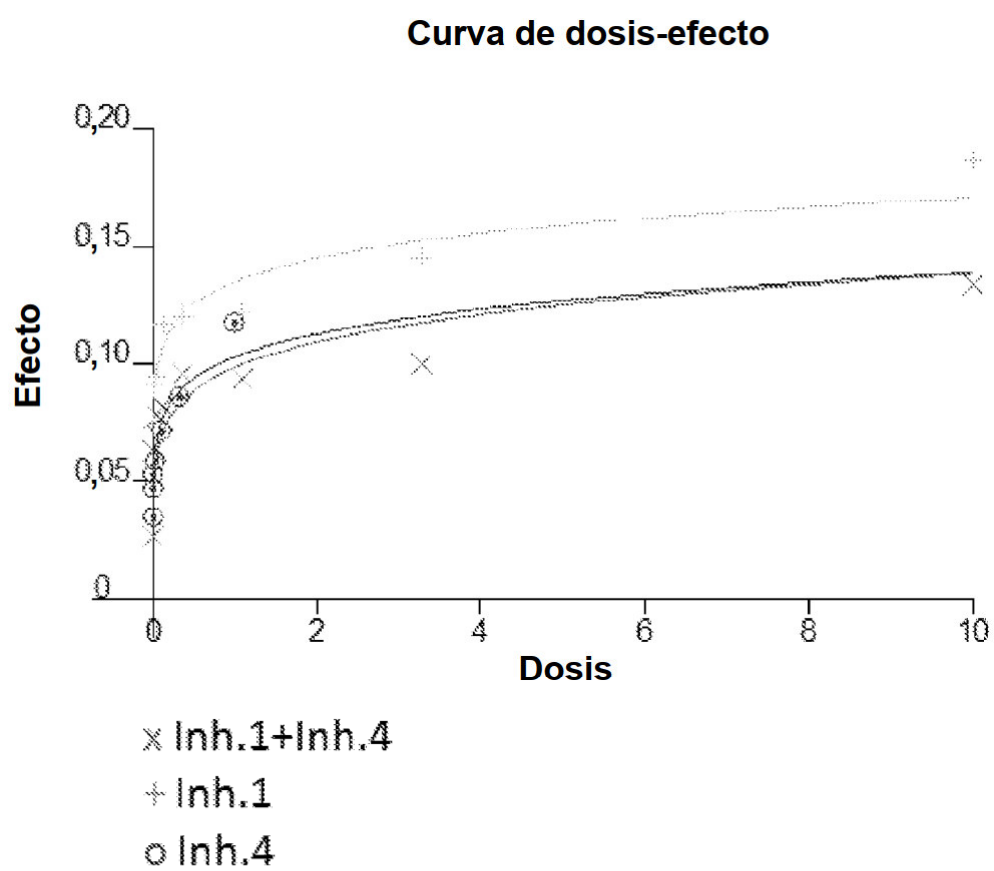


FIG. 110

Curva de dosis-efecto

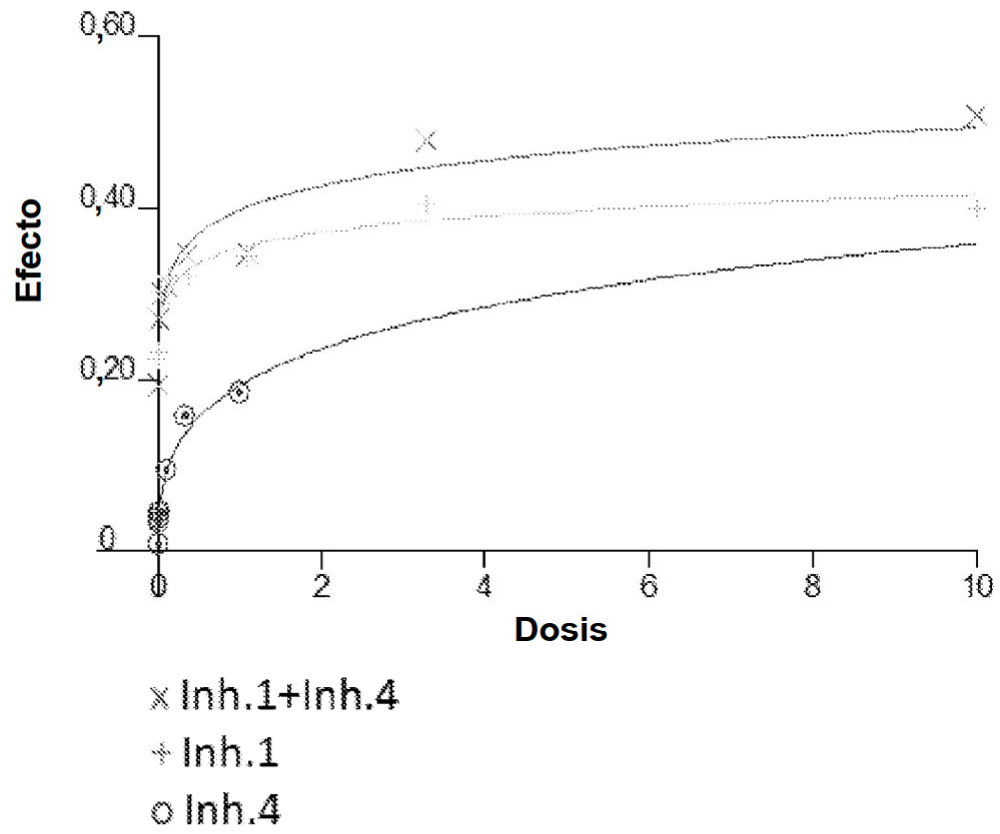


FIG. 111

Curva de dosis-efecto

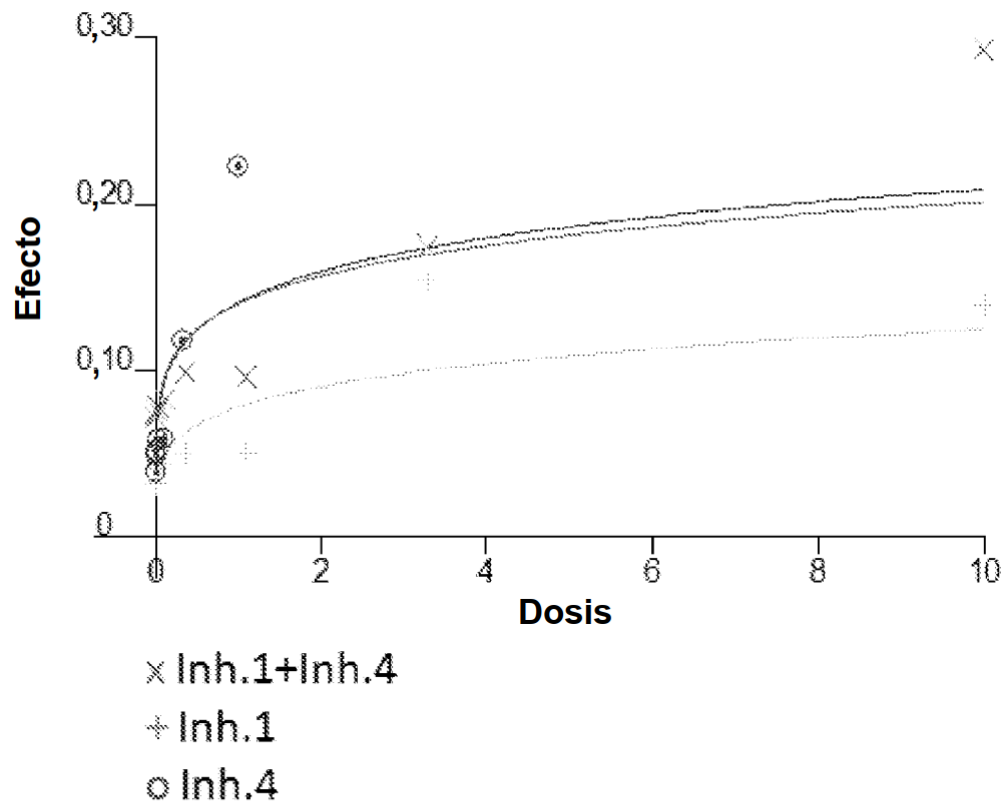


FIG. 112

Curva de dosis-efecto

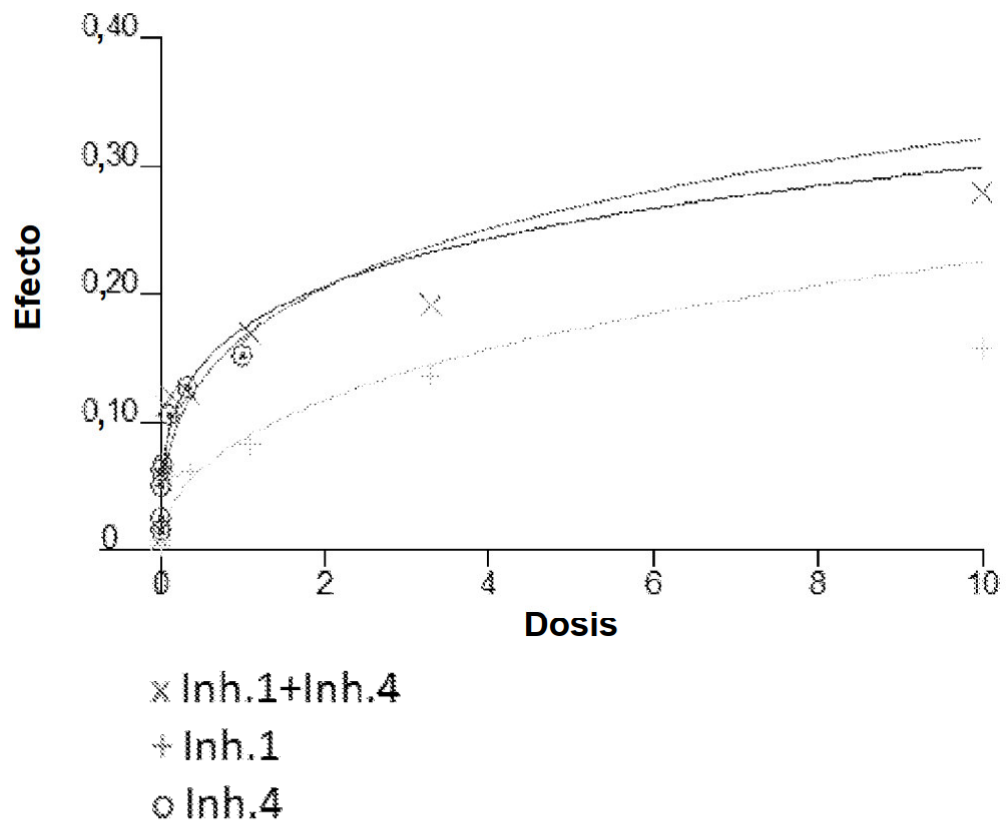


FIG. 113

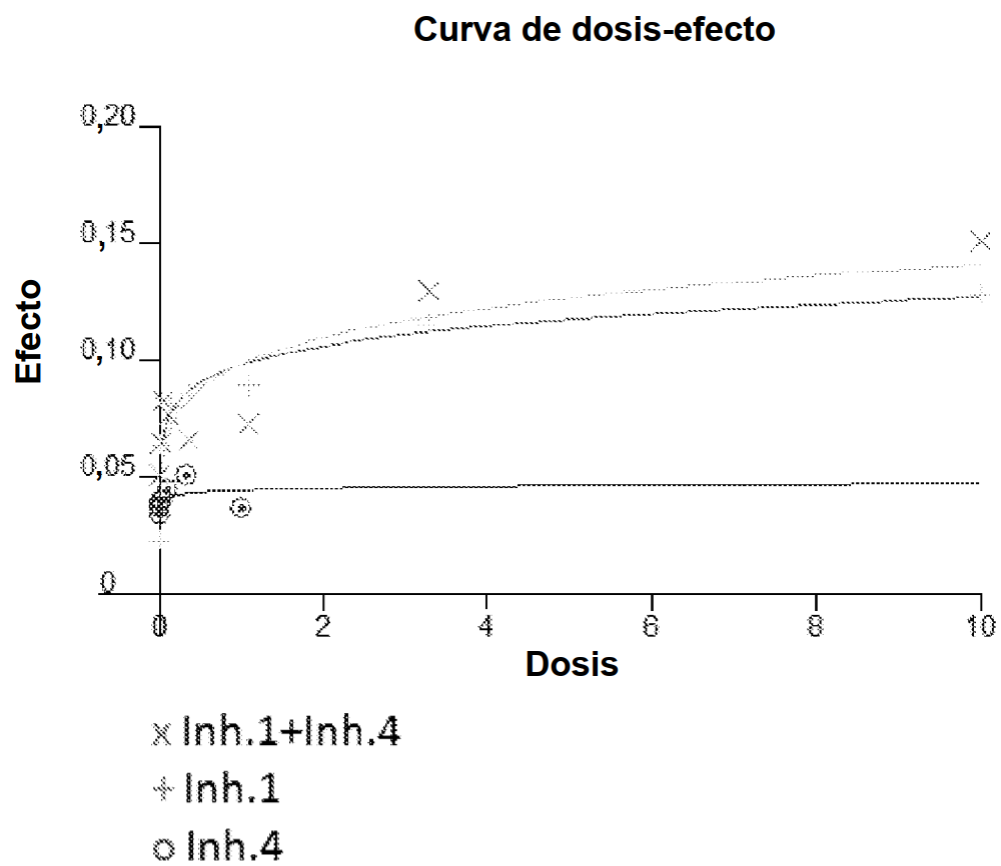


FIG. 114

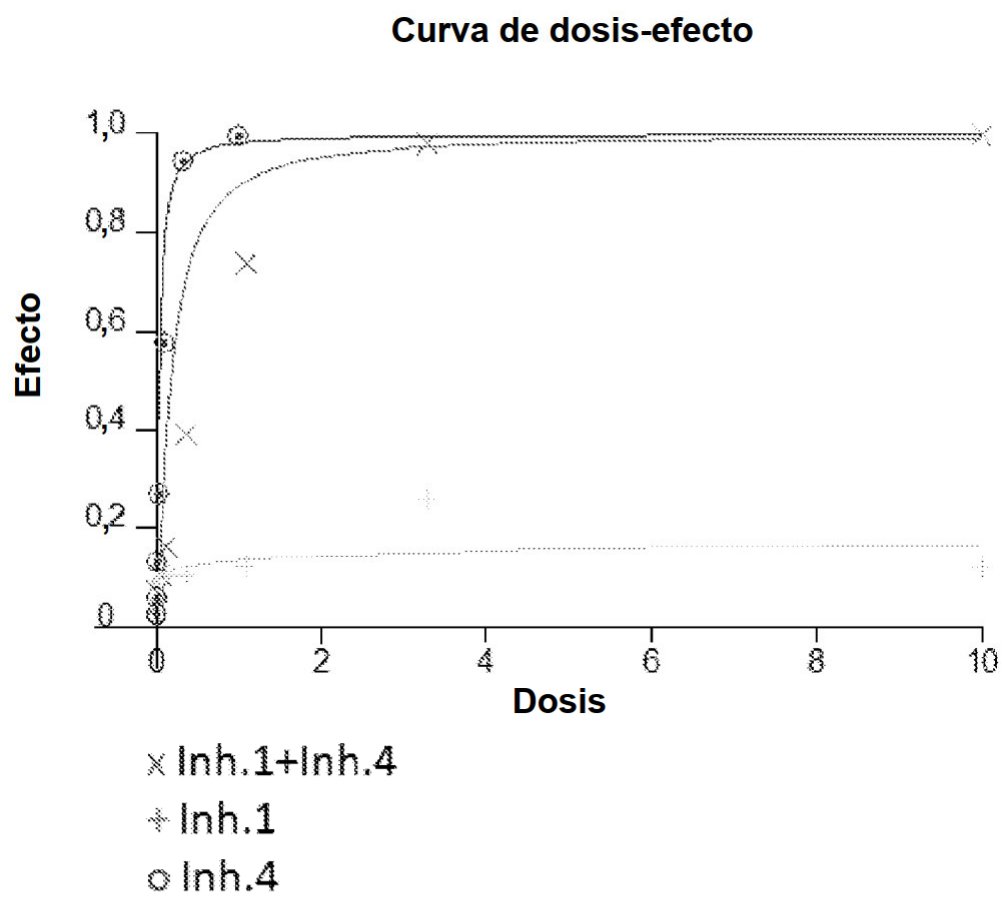


FIG. 115