

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 841 248**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/5395 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2015 PCT/US2015/016963**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15127310**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2015 E 15709394 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 3107544**

(54) Título: **Sales y forma sólida de un inhibidor de BTK**

(30) Prioridad:

21.02.2014 US 201461943262 P
28.02.2014 US 201461946480 P
23.12.2014 US 201462096468 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2021

(73) Titular/es:

PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (100.0%)
220 E. Grand Ave.
S. San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

MASJEDIZADEH, MOHAMMAD REZA y
GOURLAY, STEVEN

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 841 248 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).

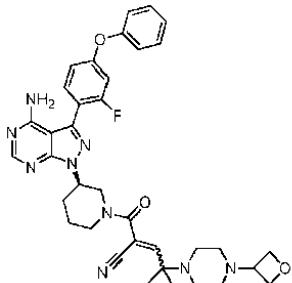
DESCRIPCIÓN

Sales y forma sólida de un inhibidor de BTK

5 **Campo**

En la presente memoria, se describen procesos para preparar una base libre de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (también denominado en la presente memoria como Compuesto (I)) que tiene la estructura:

10



(I)

15 determinadas sales del Compuesto (I) y una forma en estado sólido de dichas sales. La línea en el carbono de alqueno, en el Compuesto (I), indica que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser un isómero E, un isómero Z o una mezcla de isómeros (E) y (Z). También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales y forma(s) en estado sólido del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son potentes inhibidores de la Bruton Tyrosine Kinase (Tirosina quinasa de Bruton - BTK) y, por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

20

Antecedentes

25 El documento WO/2012/158764 describe compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son inhibidores de la tirosina quinasa. El documento 2014/039899 (solicitud PCT n.º PCT/US2013/058614) describe una clase específica de compuestos de pirazolopirimidina que son inhibidores de la tirosina quinasa, en particular, inhibidores de BTK, que incluyen el Compuesto (I).

30 El Compuesto (I) se describe en el Ejemplo 31 de la solicitud PCT n.º PCT/US2013/058614 presentada el 6 de septiembre de 2013. La síntesis descrita proporciona el Compuesto (I) que requiere purificación por cromatografía en columna y que proporciona una espuma tras la retirada del disolvente que se puede triturar para obtener un polvo.

35 Para que un compuesto sea adecuado para su uso como agente terapéutico, la síntesis del compuesto debe ser susceptible a la fabricación y el aislamiento a gran escala y las propiedades físicas del compuesto deben ser tales que estas no afecten negativamente a la eficacia y el coste de un principio activo formulado.

Sumario

40 El aislamiento del Compuesto (I), como se describe en la solicitud PCT n.º PCT/US2013/058614, resulta menos que ideal para la síntesis y el aislamiento a gran escala y, por lo tanto, la manipulación y la formulación del compuesto resultante pueden presentar problemas. Además, cuando se aísla como se describe en la solicitud PCT n.º PCT/US2013/058614, el Compuesto (I) aislado retiene un porcentaje mayor de disolvente residual después del secado al vacío a temperatura ambiente que el permitido por las directrices de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ("ICH") (p. ej., el límite de ICH de los disolventes de clase 2 varía entre 45 50-3.880 ppm y de los disolventes de clase 3 < 5.000 ppm). Debido a la inestabilidad térmica del Compuesto (I), el secado adicional a temperaturas elevadas no se puede lograr sin la generación de impurezas relacionadas con el Compuesto (I).

50 De forma adicional, en un estudio preclínico reciente realizado por el solicitante en el que se administró (R,E)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo, un inhibidor de BTK, a un perro que padecía pénfigo foliáceo (PF), como agente individual, se descubrió, sorprendentemente, que la inhibición de BTK era eficaz y segura para el tratamiento de PF.

También se descubrió, sorprendentemente, que la manifestación de la respuesta preclínica con (R,E)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo fue tan rápida y

comparable a la observada con la terapia sistémica de corticosteroides y no se observó ninguno de los efectos adversos similares a los de los corticosteroides en los caninos, tales como poliuria, polidipsia, polifagia o aumento de peso.

- En consecuencia, entre los diversos aspectos de la presente descripción, se puede apreciar la aportación de un proceso para la formación del Compuesto (I) como sólido procesable de flujo libre, que lo hace susceptible a la fabricación y el aislamiento a gran escala del Compuesto (I). También se proporcionan determinadas sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) y una forma en estado sólido de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I). La presente descripción también proporciona un Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos para tratar una enfermedad de formación de ampollas, tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF), en un mamífero, y un Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como terapia de sustitución para la terapia con corticosteroides para enfermedades que se pueden tratar con un corticosteroide (tales como enfermedad autoinmune o inflamatoria y, en particular, donde los corticosteroides se usan como terapia de primera o segunda línea), donde resulta deseable una rápida respuesta clínica. También se describen métodos para tratar enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias con el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una fase específica del proceso de enfermedad (tal como la fase aguda y/o al inicio y durante un brote agudo) y durante una cantidad de tiempo limitada para maximizar el alivio a corto plazo, minimizar el avance a largo plazo de la enfermedad y minimizar los efectos toxicológicos a largo plazo y otros efectos adversos.
- En consecuencia, en un primer aspecto, se describe en la presente memoria una sal de ácido sulfónico o una de ácido carboxílico del Compuesto (I).

Realización (1a)

- En una realización (realización (1a)) del primer aspecto, la sal es una sal de ácido sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (1a), en una realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono- o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (1a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es una sal de ácido mono- o di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (1a), en otra realización más, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es la sal de ácido di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (1a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es una sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I).

Realización (1b)

- En otra realización (realización (1b)) del primer aspecto, la sal es una sal de ácido carboxílico del Compuesto (I). Dentro de la realización (1b), en una realización, la sal de ácido carboxílico del Compuesto (I) es sal de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico o ácido malónico del Compuesto (I). En un segundo aspecto, se describe en la presente memoria una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I).

Realización (2a)

- En una realización (realización (2a)) del segundo aspecto, la forma amorfa es de una sal de ácido sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (2a), en una realización, la forma amorfa es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono- o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (2a), en otra realización, la forma amorfa es de sal de ácido mono- o di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (2a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico es la sal de ácido di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (2a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico es la sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I).

Realización (2b)

- En otra realización (realización (2b)) del segundo aspecto, la forma amorfa es de un ácido carboxílico del Compuesto (I). Dentro de la realización (2b), en una realización, la forma amorfa es de sal de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico o ácido malónico del Compuesto (I).

Realización (2c)

En otra realización más (realización (2c)) del segundo aspecto, en las realizaciones (2a) y (2b) y las realizaciones contenidas en las mismas, la forma amorfa de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está prácticamente exenta de cualquier forma cristalina de las mismas.

Dentro de la realización (2c), en una realización, al menos aproximadamente 80 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa. Dentro de (2c), en otra realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa. Dentro de (2c), en otra realización más, al menos aproximadamente 90 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa. Dentro de (2c), en otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa. Dentro de (2c), en otra realización más, al menos aproximadamente 98 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa. Dentro de (2c), en otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfa.

Realización (3)

En otra realización más (realización (3)) del primer aspecto, el segundo aspecto y las realizaciones contenidas en la misma (es decir, (1a), (1b), (2a), (2b), y (2c) y las realizaciones contenidas en las mismas), la sal o forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es un isómero (E) sustancialmente puro o isómero (Z) sustancialmente puro del Compuesto (I).

Dentro de la realización (3), en una realización, al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal amorfa del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización, al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización más, al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización más, al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (3), en otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). La relación del isómero E con respecto al isómero Z se puede calcular mediante métodos bien conocidos en la técnica. Uno de dichos métodos es el método de normalización de área total por HPLC.

En un tercer aspecto, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las sales del Compuesto (I) o una forma amorfa de cualquiera de las sales del Compuesto (I) descritas en el primer, el segundo aspecto, las realizaciones contenidas en el primer o el segundo aspecto (es decir, (1a), (1b), (2a), (2b), (2c), incluyendo cualquiera de las realizaciones descritas en las mismas) o la realización (3) (incluyendo cualquiera de las realizaciones descritas en la misma) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización (4a)

En una realización (realización (4a)) del tercer aspecto, la composición farmacéutica es un sólido. Dentro de esta realización, en una realización, la formulación sólida es un comprimido, una cápsula u otra forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración vía oral a un mamífero.

Realización (4b)

En otra realización (realización (4b)) del tercer aspecto, la composición farmacéutica es una emulsión.

Realización (4c)

En otra realización más (realización (4c)) del tercer aspecto, la composición farmacéutica es una solución.

- 5 También se describe en la presente memoria un proceso para preparar una forma amorfa del Compuesto (I) que comprende:
 (i) añadir una solución de isopropilacetato del Compuesto (I) a un antidisolvente; y
 (ii) retirar el disolvente.
- 10 El antidisolvente puede ser un disolvente de hidrocarburo no polar. El antidisolvente puede ser heptano.
- También se describe en la presente memoria un proceso para preparar una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) que comprende:
 (i) añadir una solución de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) a un antidisolvente; y
 15 (ii) retirar el disolvente.
- 20 La forma amorfa puede ser de una sal de ácido sulfónico del Compuesto (I). Dicha sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) puede ser sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono- o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico del Compuesto (I). Dicha sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) puede ser una sal de ácido mono- o di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dicha sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) puede ser una sal de ácido di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dicha sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) puede ser sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I).
- 25 Alternativamente, la forma amorfa puede ser de un ácido carboxílico del Compuesto (I). Dicha sal de ácido carboxílico del Compuesto (I) puede ser una sal de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido malónico del Compuesto (I).
- 30 La forma amorfa de cualquier de la sal anteriormente mencionada del Compuesto (I) puede estar prácticamente exenta de cualquier forma cristalina de las mismas.
- 35 Por ejemplo, al menos aproximadamente 80 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa. Alternativamente, al menos aproximadamente 85 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa. Alternativamente, al menos aproximadamente 90 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa. Alternativamente, al menos aproximadamente 95 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa. Alternativamente, al menos aproximadamente 98 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa. Alternativamente, al menos aproximadamente 99 % en p/p de cualquiera de las sales anteriormente mencionadas del Compuesto (I) puede estar en la forma amorfa.
- 40 40 Además, la forma amorfa de dicha sal del Compuesto (I) puede ser un isómero sustancialmente puro (E) o sustancialmente puro (Z) del Compuesto (I).
- 45 Por ejemplo, al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I). Alternativamente, al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I).
- 50 50 Alternativamente, al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I). Alternativamente, al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I).
- 55 55 Alternativamente, al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I). Alternativamente, al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I).
- 60 60 Alternativamente, al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) puede ser el isómero Z del Compuesto (I). La relación del isómero E con respecto al isómero Z se puede calcular mediante métodos bien conocidos en la técnica. Uno de dichos métodos es el método de normalización de área total por HPLC.

En un cuarto aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de ácido sulfónico o una de ácido carboxílico del Compuesto (I) para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

5 Realización (7a)
En una realización (realización (7a)) del cuarto aspecto, la composición farmacéutica comprende una sal de ácido sulfónico del Compuesto (I).

10 Dentro de la realización (7a), en una realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (7a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es una sal de ácido mono- o di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (7a), en otra realización, el ácido sulfónico del Compuesto (I) es la sal de ácido di-metanosulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (7a), en otra realización, la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) es una sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I).

15 Realización (7b)
20 En otra realización (realización (7b)) del cuarto aspecto, la composición farmacéutica comprende una sal de ácido carboxílico del Compuesto (I).

25 Dentro de la realización (7b), en una realización, la sal de ácido carboxílico es sal de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico o ácido malónico del Compuesto (I).

30 En un quinto aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

35 Realización (8a)
40 En una realización (realización (8a)) del quinto aspecto, la forma amorfía es de una sal de ácido sulfónico del Compuesto (I).
45 Dentro de la realización (8a), en una realización, la forma amorfía es de sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono- o di-bencenosulfónico, ácido mono o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico del Compuesto (I). Dentro de la realización (8a), en otra realización, la forma amorfía es de sal de ácido mono- o di-metanosulfónico del Compuesto (I).

40 Realización (8b)
45 En otra realización (realización (8b)) del quinto aspecto, la forma amorfía es de un ácido carboxílico del Compuesto (I). Dentro de la realización (8b), en una realización, la forma amorfía es de sal de ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido malónico del Compuesto (I).

50 Realización (8c)
55 En otra realización más (realización (8c)) del quinto aspecto, las realizaciones (8a) y (8b) y las realizaciones contenidas en las mismas, la forma amorfía de cualquiera de la sal anteriormente mencionada del Compuesto (I) está prácticamente exenta de cualquier forma cristalina de las mismas.

60 Dentro de (8c), en una realización, al menos aproximadamente 80 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía. Dentro de (8c), en otra realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía. Dentro de (8c), en otra realización más, al menos aproximadamente 90 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía. Dentro de (8c), en otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía. Dentro de (8c), en otra realización más, al menos aproximadamente 98 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía. Dentro de (8c), en otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en p/p de cualquiera de las sales mencionadas anteriormente del Compuesto (I) está en la forma amorfía.

Realización (8d)

En otra realización (realización (8d)) del cuarto aspecto, el quinto aspecto y las realizaciones contenidas en la misma (es decir, (7a), (7b), (8a), (8b), (8c) y las realizaciones contenidas en las mismas), la sal del Compuesto (I) o una forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es un isómero sustancialmente puro (E) o sustancialmente puro (Z) del Compuesto (I).

Dentro de la realización (8d), en una realización, al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal amorfa del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 85 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización, al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización más, al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 96 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización, al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 97 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). Dentro de la realización (8d), en otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero E del Compuesto (I) o al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal del Compuesto (I) o la forma amorfa de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z del Compuesto (I). La relación del isómero E con respecto al isómero Z se puede calcular mediante métodos bien conocidos en la técnica. Uno de dichos métodos es el método de normalización de área total por HPLC.

La composición farmacéutica que comprende una sal de ácido sulfónico o una de ácido carboxílico del Compuesto (I), o la composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I), también es útil para tratar otras enfermedades autoinmunes, una afección o enfermedad heteroinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, cáncer o un trastorno tromboembólico en un mamífero. Dicha enfermedad autoinmune puede ser, p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica, poliarteritis nodular, lupus cutáneo, forma cutánea de esclerosis sistémica (CREST), esclerosis sistémica, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, crioglobulinemia, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, urticaria Al, nefropatía por IgA, inflamación intestinal, tal como colitis ulcerosa, artritis, lupus, incluyendo nefritis por lupus, artritis reumatoide, artritis soriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, granulomatosis con poliangitis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, xeroftalmia de Sjogren, xeroftalmia no de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolipídico, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune, soriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, pénfigo vulgar o vulvodinia. Por ejemplo, la enfermedad puede ser artritis reumatoide o artritis soriásica. Alternativamente, la enfermedad autoinmune puede ser lupus, pénfigo vulgar, granulomatosis con poliangitis o artritis reumatoide.

Dicha afección o enfermedad heteroinmunitaria puede ser, p. ej., enfermedad de injerto frente a huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

Dicha enfermedad inflamatoria puede ser, p. ej., asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrosis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, preferentemente asma o uveítis.

Dicha enfermedad inflamatoria puede ser una enfermedad inflamatoria de la piel, tal como dermatitis, dermatitis de contacto, eczema, urticaria, rosácea y lesiones soriásicas de cicatrización en la piel, las articulaciones u otros tejidos u órganos.

Dicho cáncer puede ser un trastorno proliferativo de linfocitos B, p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, chronic lymphocytic lymphoma (linfoma linfocítico crónico - CLL), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, B-ALL, B-ALL positivo de cromosoma de Filadelfia, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, small lymphocytic lymphoma (linfoma linfocítico de células pequeñas - SLL), mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células de la corteza cerebral, linfoma de linfocitos B grandes mediastinales (tímicos), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, leucemia/linfoma de urkitt o granulomatosis linfomatoide.

Dicho trastorno tromboembólico puede ser, p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión posterior a angioplastia, reestenosis posterior a angioplastia, reoclusión posterior a derivación aortocoronaria, reestenosis posterior a derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

En cualquiera de los tratamientos de cáncer anteriormente mencionados, se puede usar la terapia de combinación, es decir, las sales de ácido sulfónico y ácido carboxílico del Compuesto (I) o una forma amorfa de una sal del Compuesto (I) pueden ser útiles cuando se administran en combinación con al menos un agente antiproliferativo y/o antineoplásico adicional. El al menos un agente adicional se puede elegir de alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino, tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecano, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, paclitaxel, Taxol™, docetaxel, temozolomida, tioguanina y clases de fármacos, incluyendo hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones, tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas, tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides, tales como tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa, tales como irinotecano o topotecano, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como gefinitinib o imatinib, ofatumumab, bendamustina, rituximab, obinutuzumab, IPI-145, GS-1101, BKM-120, GDC-0941, DGDC-0980, GS-9820, CAL-263, Revlimid®, thalidomide®, pomalidomide®, Velcade®, Kyprolis®, delanzomib, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, Crizotinib, Xalkori®, o LY294002 o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo allopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón y dronabinol. Cuando se usa terapia de combinación, los agentes se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

En un sexto aspecto, se proporciona una forma amorfa de sal mono-metanosulfónica o di-metanosulfónica de una mezcla de aproximadamente 9:1 de isómero (E) del Compuesto (I), que se caracteriza por un perfil de XRPD (difracción de rayos x en polvo) sustancialmente según las Figuras 4A y 4, respectivamente.

En un séptimo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento pénfigo vulgar en un mamífero.

Realización 9

45 En una primera realización (realización 9) del séptimo aspecto, la composición farmacéutica comprende un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el mamífero es un humano.

50 Dentro de la realización (9) del séptimo aspecto, en una primera realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 85 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E).

55 Dentro de la realización (9), en una segunda realización, al menos aproximadamente 90 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 90 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E).

60 Dentro de la realización (9), en una tercera realización, al menos aproximadamente 95 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 95 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E).

65 Dentro de la realización (9) y las realizaciones contenidas en la misma, en una realización, la composición farmacéutica que comprende isómero (E), isómero (Z), una mezcla de isómeros (E) y (Z), isómeros (E) o (Z) sustancialmente puros,

o una mezcla de isómeros (E) y (Z) que contienen 85 %, o 90 % o 95 % en p/p de isómero E o una mezcla de isómeros (E) y (Z) que contienen 85 %, o 90 % o 95 % en p/p de isómero Z de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un agente inmunosupresor elegido de

5 interferón alfa, interferón gamma, ciclofosfamida, tacrolimus, mofetilo de micofenolato, metotrexato, dapsona, sulfasalazina, azatioprina, un agente anti-CD20 (tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-TNFalfa (tal como etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab o certolizumab pegol o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-IL6 hacia el ligando o sus receptores (tal como tocilizumab, sarilumab, olkizumab, elsilumab o siltuximab), agente anti-IL17 hacia el ligando o sus receptores (tal 10 como secuquinumab, ustequinumab, brodalumab o ixekizumab), agente anti-IL1 hacia el ligando o sus receptores (tal como con rilonacept, canaquinumab o anakinra), agente anti-IL2 hacia el ligando o sus receptores (tal como basiliximab o daclizumab), agente anti-CD2, tal como alefacept, agente anti-CD3, tal como muromonab-CD3, agente anti-CD80/86, tal como abatacept o belatacept, agente receptor de anti-esfingosina-1-fosfato, tal como fingolimod, agente anti-C5, tal 15 como eculizumab, agente anti-integrina alfa4, tal como natalizumab, agente anti- $\alpha_4\beta_7$, tal como vedolizumab, agente anti-mTOR, tal como sirolimus o everolimus, agente anti-calcineurina, tal como tacrolimus, o agente anti-BAFF/BlyS (tal como belimumab, VAY736 o blisibimod), leflunomida y teriflunomida. Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende isómero (E), isómero (Z), o una mezcla de isómeros (E) y (Z), isómero (E) o (Z) sustancialmente puro, o una mezcla de isómeros (E) y (Z) que contienen 85 %, o 90 % o 95 % en p/p de isómero E, o una mezcla de isómeros (E) y (Z) que contienen 85 %, o 90 % o 95 % en p/p de isómero Z de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra opcionalmente con rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos.

25 En un octavo aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo en un mamífero que lo necesita, donde se usa una terapia con corticosteroides como terapia de primera o segunda línea en lugar de o en combinación con dicha terapia con corticosteroides; y, opcionalmente, se administra dicho isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero 30 (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualesquiera de los compuestos anteriores, en combinación con un agente inmunosupresor no corticosteroideo y/o antiinflamatorio.

35 En un noveno aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo en un mamífero que lo necesita, donde se usa una terapia con corticosteroides como terapia de mantenimiento de primera o segunda línea en lugar de o en combinación con dicha terapia con corticosteroides; y, opcionalmente, se administra dicho isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero 40 (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualesquiera de los compuestos anteriores, en combinación con un agente inmunosupresor no corticosteroideo y/o antiinflamatorio.

45 También se describe en la presente memoria un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores compuestos, para su uso en un método de eliminación o reducción de una dosis terapéutica de corticosteroide usada en una terapia de mantenimiento crónico de una enfermedad antiinflamatoria y/o autoinmune en un mamífero que la necesita, donde se usa la terapia con corticosteroides como primera o segunda línea, comprendiendo dicho método administrar a dicho mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en lugar de o en combinación con dicha terapia de mantenimiento crónico de corticosteroides; y, opcionalmente, administrar dicho isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualesquiera de los compuestos 50 anteriores, en combinación con un agente inmunosupresor no corticosteroideo, inmunosupresor y/o antiinflamatorio.

55 También se describe en la presente memoria un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) e isómero (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en un método de tratamiento de brotes agudos de una enfermedad autoinmune y/o antiinflamatoria en un mamífero que lo necesita, método que comprende administrar al mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tratamiento suficiente para tratar brotes agudos de la enfermedad autoinmune. El dicho isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores se pueden usar en lugar de la terapia con

corticosteroides, donde se usa la terapia con corticosteroides normalmente como primera o segunda línea para tratar brotes.

Una composición farmacéutica que comprende isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[³(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores compuestos también puede ser útil en el tratamiento de una enfermedad antiinflamatoria y/o autoinmune aguda en un mamífero que lo necesita, donde se usa la terapia con corticosteroides como terapia de primera o segunda línea terapia en lugar de o en combinación con dicha terapia con corticosteroides.

La enfermedad autoinmune y/o inflamatoria aguda o los brotes agudos de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria se pueden elegir de la Tabla (I):

Tabla (I)

Indicaciones agudas para la terapia con corticosteroides	Efectos de la terapia de linfocitos B si se conocen
Cuadros clínicos iniciales o brotes de trastornos reumáticos, tales como artritis soriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, bursitis, tenosinovitis,gota, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis	El rituximab tarda 4-12 semanas en hacer efecto en la artritis reumatoide (véase la etiqueta estadounidense de Rituxano)
Cuadro clínico inicial o brotes de enfermedad de colágeno, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), dermatopolimiositis, carditis reumática, vasculitis	El rituximab tiene un efecto retardado en la vasculitis asociada a ANCA y logra la remisión en únicamente el 64 % de los casos, a pesar del uso concomitante de corticosteroides durante 5 meses (Stone y col. 2010). El belimumab, un anticuerpo anti-Blys, tiene un efecto moderado y retardado en la mejora del LES crónico, incluyendo la capacidad de reducir el uso de corticosteroides a <7,5 mg de prednisona en la semana 40-52 en no más de 21 % de los pacientes (Benlysta US Product Information).
Cuadros clínicos iniciales o brotes de enfermedades dermatológicas, tales como pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliante, micosis fungica, soriasis grave, dermatitis seborreica grave	El rituximab tiene un efecto retardado en el pénfigo vulgar con máximo efecto a las 8-12 semanas (Lundardon & Payne 2012)
Control de reacciones alérgicas incapacitantes, incluyendo asma, dermatitis atópica o de contacto, enfermedad del suero, hipersensibilidad frente a fármacos	
Cuadros clínicos iniciales o brotes de enfermedades oftálmicas, incluyendo úlceras de córnea alérgicas, herpes zóster del ojo, coroiditis o uveítis/inflamación anterior o posterior, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis, iridociclitis	
Cuadros clínicos iniciales o brotes de enfermedades respiratorias, incluyendo sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler, berilirosis, tuberculosis fulminante o diseminada, neumonitis de aspiración	
Cuadros clínicos iniciales o brotes de trastornos hematológicos, incluyendo púrpura trombocitopenia idiopática, trombocitopenia secundaria, anemia hemolítica autoinmune, eritroblastopenia, anemia hipoplásica congénita	
Síndrome nefrótico agudo de LES	
Cuadros clínicos iniciales o brotes de enfermedad gastrointestinal, tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	
Trauma neurológico agudo para reducir la inflamación	

Por ejemplo, la enfermedad autoinmune y/o inflamatoria se puede elegir de indicaciones donde se usa prednisona como agente terapéutico (véase la etiqueta de producto). Los comprimidos y las soluciones de prednisona están indicados en las siguientes condiciones:

- 5** *Trastornos endocrinos:* Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es la primera elección: los análogos sintéticos se pueden usar junto con mineralocorticoides, cuando resulte aplicable; en la complementación de mineralocorticoides en la primera infancia es de particular importancia); hiperplasia adrenal congénita; tiroiditis no supurante; hipercalcemia asociada a cáncer.
- 10** *Trastornos reumáticos:* Como terapia adyuvante para la administración a corto plazo (para ayudar al paciente a superar un episodio agudo o exacerbación) en: artritis soriásica, artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil (los casos seleccionados pueden requerir una terapia de mantenimiento de dosis baja), espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis no específica aguda, artritis gotosa aguda, osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, epicondilitis.
- 15** *Enfermedades de colágeno:* Durante una exacerbación o como terapia de mantenimiento en los casos seleccionados de: lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis sistémica (polimiositis), carditis reumática aguda.
- 20** *Enfermedades dermatológicas:* Pénfigo; dermatitis bullosa herpetiforme; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatitis exfoliante; micosis fúngica; soriasis grave; dermatitis seborreica grave.
- 25** *Estados alérgicos:* Control de afecciones alérgicas incapacitantes o graves que no se pueden tratar en ensayos adecuados de tratamiento convencional: rinitis alérgica estacional o perenne; asma bronquial; dermatitis de contacto; dermatitis atópica; enfermedad de suero; reacciones de hipersensibilidad frente a fármacos.
- 30** *Enfermedades oftálmicas:* Procesos alérgicos inflamatorios agudos y crónicos graves que implican el ojo y sus anexos, tales como: úlceras marginales corneales alérgicas, herpes de zóster oftálmico, inflamación del segmento anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, coriorretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis.
- 35** *Enfermedades respiratorias:* Sarcoidosis sintomática; síndrome de Loeffler no tratable por otros medios; beriliosis; neumonitis por aspiración, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa de manera concurrente con una quimioterapia antituberculosa adecuada
- 40** *Trastornos hematológicos:* Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos; trombocitopenia secundaria en adultos; anemia hemolítica adquirida (autoinmune); eritroblastopenia (anemia de RBC); anemia hipoplásica congénita (eritroide).
- 45** *Enfermedades neoplásicas:* Para el tratamiento paliativo de: leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda infantil.
- 50** *Estados edematosos:* Para inducir una diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o debido a lupus eritematoso.
- 55** *Enfermedades gastrointestinales:* Para ayudar al paciente a superar un período crítico de la enfermedad en: colitis ulcerosa, enteritis localizada.
- 60** *Varios:* Meningitis tuberculosa con bloque subaracnoideo o bloque inminente, cuando se usa de manera concurrente con una quimioterapia antituberculosa adecuada; triquinosis con implicación miocárdica o neurológica.
- En el octavo y noveno aspectos de la invención, la enfermedad es pénfigo vulgar (PV) o pénfigo foliáceo (PF).
- 50** *Realización (13):*
En una realización (realización 13) del octavo y noveno aspectos, el isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores se administra como monoterapia.
- 55** *Realización (14):*
En otra realización (realización 14) del octavo y noveno aspectos, el isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores compuestos se administra en PV agudo o PF agudo en lugar de o en combinación con corticosteroides y, opcionalmente, en combinación con un agente inmunosupresor elegido de interferón alfa, interferón gamma, ciclofosfamida, tacrolimus, mofetilo de micofenolato, metotrexato, dapsona, sulfasalazina, azatioprina, un agente anti-CD20 (tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimiliar de los mismos), agente anti-TNFalfa (tal como etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab o certolizumab pegol o una versión biosimiliar de los mismos), agente anti-IL6 hacia el ligando o sus receptores (tal como tocilizumab, sarilumab, olokizumab, elsililumab o siltuximab), agente anti-

IL17 hacia el ligando o sus receptores (tal como secuquinumab, ustequinumab, brodalumab o ixequizumab), agente anti-IL1 hacia el ligando o sus receptores (tal como con rilonacept, canaquinumab o anakinra), agente anti-IL2 hacia el ligando o sus receptores (tal como basiliximab o daclizumab), agente anti-CD2, tal como alefacept, agente anti-CD3, tal como muromonab-cd3, agente anti-CD80/86, tal como abatacept o belatacept, agente receptor de anti-esfingosina-1-fosfato, tal como fingolimod, agente anti-C5, tal como eculizumab, agente anti-integrina alfa4, tal como natalizumab, agente anti- $\alpha_4\beta_7$, tal como vedolizumab, agente anti-mTOR, tal como sirólimus o everólimus, agente anti-calcineurina, tal como tacrólimus, o agente anti-BAFF/BlyS (tal como belimumab, VAY736 o blisibimod), leflunomida y teriflunomida. Preferentemente, el agente inmunosupresor es rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos.

10 Realización (15)

En una realización adicional (realización 15) del octavo y noveno aspectos, el isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de 2-[^(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores compuestos se administra en pénfigo vulgar agudo o pénfigo foliáceo agudo en lugar de corticosteroides y se administra, opcionalmente, en combinaciones con un agente inmunosupresor elegido de interferón alfa, interferón gamma, ciclofosfamida, tacrólimus, mofetilo de micofenolato, metotrexato, dapsona, sulfasalazina, azatioprina, un agente anti-CD20 (tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-TNFalfa (tal como etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab o certolizumab pegol o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-IL6 hacia el ligando o sus receptores (tal como tocilizumab, sarilumab, olokizumab, elsilumab o siltuximab), agente anti-IL17 hacia el ligando o sus receptores (tal como secuquinumab, ustequinumab, brodalumab o ixequizumab), agente anti-IL1 hacia el ligando o sus receptores (tal como con rilonacept, canaquinumab o anakinra), agente anti-IL2 hacia el ligando o sus receptores (tal como basiliximab o daclizumab), agente anti-CD2, tal como alefacept, agente anti-CD3, tal como muromonab-cd3, agente anti-CD80/86, tal como abatacept o belatacept, agente receptor de anti-esfingosina-1-fosfato, tal como fingolimod, agente anti-C5, tal como eculizumab, agente anti-integrina alfa4, tal como natalizumab, agente anti- $\alpha_4\beta_7$, tal como vedolizumab, agente anti-mTOR, tal como sirólimus o everólimus, agente anti-calcineurina, tal como tacrólimus, o agente anti-BAFF/BlyS (tal como belimumab, VAY736 o blisibimod), leflunomida y teriflunomida. Preferentemente, el agente inmunosupresor es rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos.

30 En otra realización más de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto descrito en la presente memoria se inyecta localmente en el paciente para tratar la afección de pequeñas áreas del cuerpo. Los ejemplos de afecciones para las que se pueden usar las inyecciones locales incluyen inflamación de una bolsa (bursitis de cadera, rodilla, codo u hombro), un tendón (tendinitis, tal como codo de tenista) y una articulación (artritis). La 35 osteoartritis de rodilla, la bursitis de cadera, las afecciones de pie doloroso, tales como fascitis plantar, y la tendinitis del manguito de los rotadores se pueden tratar mediante la inyección local de un compuesto de la presente descripción.

40 También se describe en la presente memoria un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[^(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de isómero (E), isómero (Z) o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[^(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente inmunosupresor que tenga manifestaciones lentas de efecto clínico.

50 Dicho agente inmunosupresor puede ser un agente biológico elegido de interferón alfa, interferón gamma, un agente anti-CD20 (tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-TNFalfa (tal como etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab, certolizumab pegol o una versión biosimilar de los mismos), agente anti-IL6 hacia el ligando o sus receptores (tal como tocilizumab, sarilumab, olokizumab, elsilumab o siltuximab), agente anti-IL17 hacia el ligando o sus receptores (tal como secuquinumab, ustequinumab, brodalumab o ixequizumab), agente anti-IL1 hacia el ligando o sus receptores (tal como con rilonacept, canaquinumab o anakinra), agente anti-IL2 hacia el ligando o sus receptores, tal como con basiliximab o daclizumab, agente anti-CD2, tal como alefacept, agente anti-CD3, tal como muromonab-cd3, agente anti-CD80/86, tal como abatacept o belatacept, agente anti-C5, tal como eculizumab, agente anti-integrina alfa4, tal como natalizumab, agente anti- $\alpha_4\beta_7$, tal como vedolizumab, y agente anti-BAFF/Blys (tal como belimumab, VAY736 o blisibimod). Preferentemente, el agente inmunosupresor es rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab o una versión biosimilar de los mismos.

60 Las ventajas representativas de los usos médicos anteriores incluyen la liberación del paciente de la actividad de la enfermedad sin inmunosupresión durante períodos prolongados que pueden llevar a efectos secundarios graves. De forma adicional, cuanto más mayores son los brotes agudos y las fases agudas persisten, más probable es que el proceso de enfermedad avance y provoque complicaciones graves. Por lo tanto, una remisión temprana de las fases agudas y los brotes agudos supondrá un efecto beneficioso durante el transcurso de la enfermedad, incluso sin una administración o un mantenimiento continuados de los principios activos.

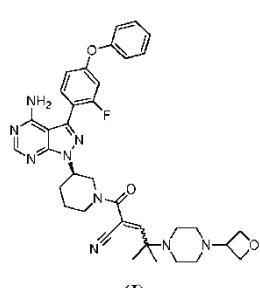
Realización (16)

En cualquiera de los aspectos octavo o noveno y las realizaciones contenidas en los mismos, se administra al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dentro de la realización (16), en una primera realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 85 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E). Dentro de la realización (16), en una segunda realización, al menos aproximadamente 90 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 90 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E). Dentro de la realización (16), en una tercera realización, al menos aproximadamente 95 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 95 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (E). Dentro de la realización (16), en una cuarta realización, al menos aproximadamente 85 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 85 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (Z). Dentro de la realización (16), en una quinta realización, al menos aproximadamente 90 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 90 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (Z). Dentro de la realización (16), en una sexta realización, al menos aproximadamente 95 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o al menos aproximadamente 95 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el isómero (Z).

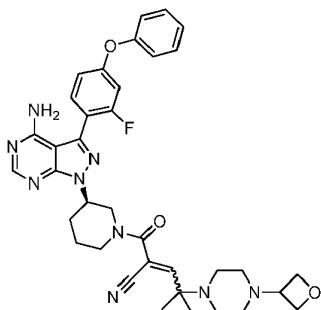
Dentro de la realización (16), y las realizaciones uno a seis contenidas en la misma, en una realización, 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo está presente como base libre o como sal de ácido sulfónico (tal como mesilato) o ácido carboxílico. Dentro de la realización (16), y las realizaciones una a sexta contenidas en la misma, en otra realización, 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal de ácido sulfónico (tal como mesilato) o ácido carboxílico del mismo está presente en forma amorfa.

La presente descripción también incluye las realizaciones 20-54 siguientes:

35 20. Una sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I):



- 40 21. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 20, en donde la sal es una sal de ácido sulfónico.
- 45 22. La sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) de la realización 21, en donde la sal de ácido sulfónico es sal de ácido mono - o di-metanosulfónico, ácido mono o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico.
- 50 23. La sal de ácido sulfónico del Compuesto (I) de la realización 22, en donde la sal sulfónica es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico.
24. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 20, en donde la sal es una sal de ácido carboxílico.
25. Una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I)



(I)

26. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 25, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido sulfónico o una de ácido carboxílico.
- 5 27. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 26, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido sulfónico.
- 10 28. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 27, en donde la sal de ácido sulfónico es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico, ácido mono- o di-bencenosulfónico, ácido mono- o di-toluenosulfónico o ácido etano-1,2-di-sulfónico.
- 15 29. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 27, en donde la sal sulfónica es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico.
- 30 30. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 26, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido carboxílico.
- 20 31. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-30, en donde la forma amorfía está prácticamente exenta de cualquier forma cristalina de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I).
- 25 32. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-30, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) está en forma amorfía.
- 30 33. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-30, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) está en forma amorfía.
- 35 34. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-30, en donde al menos aproximadamente 99 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) está en forma amorfía.
- 40 35. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 20-24, en donde la sal del Compuesto (I) es un isómero E o Z sustancialmente puro.
36. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-34, en donde la sal del Compuesto (I) es un isómero E o Z sustancialmente puro.
- 45 37. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero E.
38. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero E.
- 40 39. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero E.
- 50 40. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z.
41. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z.

42. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de la realización 35, en donde al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal del Compuesto (I) es el isómero Z.
- 5 43. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero E.
- 10 44. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero E.
- 15 45. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero E.
- 20 46. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero Z.
- 25 47. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero Z.
- 30 48. La forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la realización 36, en donde al menos aproximadamente 95 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es el isómero Z.
- 35 49. Una forma amorfía de sal de mono- o di-mesilato del Compuesto (I) o un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro del mismo que tiene el XRPD sustancialmente como en la Figura 4A y 4, respectivamente.
- 40 50. Una composición farmacéutica que comprende la sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 20-24, 35 y 37-42 o la forma amorfía de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de cualquiera de las realizaciones 25-34, 36 y 43-48.
- 45 51. Una composición farmacéutica de la realización 50 para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar en un mamífero que necesita dicho tratamiento.
52. El método de la realización 51, en donde el mamífero es un humano que necesita dicho tratamiento.
53. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z) y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[^(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento pénfigo vulgar en un mamífero.
54. La composición para su uso de la realización 53, en donde la composición farmacéutica comprende un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro de 2-[^(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el mamífero es un humano.
- Breve descripción de las figuras**
- Una traza de HPLC representativa del Compuesto (I) preparado según el Ejemplo 1 que representa la separación de los isómeros E y Z del Compuesto (I) preparada según el Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1A, a continuación.
- Un difractograma de XRPD representativo de una forma amorfía del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1, preparado según el Ejemplo 1, se muestra en la Figura 1B, a continuación.
- Un difractograma de XRPD representativo de la sal de hemi-H₂SO₄ del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparado según el Ejemplo 2 se muestra en la Figura 2A, a continuación.
- Un difractograma de XRPD representativo de la sal de H₂SO₄ a partir de etilacetato del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 2 se muestra en la Figura 2B, a continuación.
- Un difractograma de XRPD representativo de una forma amorfía de sal de mono-HCl del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 3 se muestra en la Figura 3, a continuación.
- Un espectro de RMN en ¹H representativo de la sal de mono-HCl que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada en DMSO D6 según el Ejemplo 3 se muestra en la Figura 3A.

Un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido mono-metanosulfónico del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada en MTBE según el Ejemplo 4 se muestra en la Figura 4A.

5 Un difractograma de XRPD representativo de la sal di-metanosulfónica del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada en MTBE según el Ejemplo 4 se muestra en la Figura 4.

10 Un espectro de RMN en 1H representativo de la sal de dimesilato del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z aproximadamente 9/1 preparada en ciclohexano en CDCl₃ según el Ejemplo 4 se muestra en la Figura 4B.

10 Un espectro de RMN en 1H representativo de la sal mono-metanosulfónica del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 en ciclohexano en CDCl₃ preparada según el Ejemplo 4 se muestra en la Figura 4C.

15 En la Figura 5, se muestra un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido oxálico del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada en acetato de isopropilo según el Ejemplo 5.

Un espectro de RMN en 1H representativo de la sal de ácido oxálico potencial (1:1) del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 5 se muestra en la Figura 5A, a continuación.

20 Un difractograma de XRPD representativo de la sal de ácido cítrico del Compuesto (I) que tiene una relación de E/Z de aproximadamente 9/1 preparada según el Ejemplo 6 se muestra en la Figura 6.

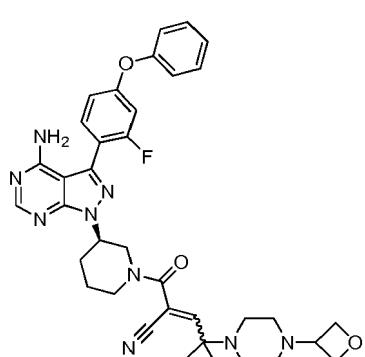
25 Los resultados del estudio de pénfigo foliáceo en perro realizado como se describe en el Ejemplo 7 se muestran en las Figuras 7 y 8, a continuación.

Definiciones:

30 Salvo que se indique lo contrario, se definen los siguientes términos y expresiones usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones para los propósitos de esta solicitud y tienen el siguiente significado. Todos los términos y las expresiones técnicas y científicas indefinidas usadas en la presente solicitud tienen el significado que comúnmente entiende el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

35 “Forma amorfía” indica un sólido que no posee una red cristalina distinguible y la disposición molecular carece del orden de intervalo grande característico de un cristal. En particular, amorfo indica un material que no muestra un pico de difracción de Bragg estrecho.

40 “Compuesto (I)”, como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, significa isómero E, isómero Z o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxy-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que tiene la estructura:



45 “Mamífero”, como se usa en la presente memoria, significa animales domesticados (tales como perros, gatos y caballos) y seres humanos. En una realización, el mamífero es un humano.

50 Una “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, significa una sal de adición ácida que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto del que se prepara la sal (a continuación, en la memoria, denominado, a veces, como “compuesto precursor”). Dichas sales incluyen sales, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico y similares.

Un “vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura y no es biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso farmacéutico con mamíferos.

- 5 “Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye:
- (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predisponente a la enfermedad, pero que todavía no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, frenar o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.
- 10 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto de la presente descripción que, cuando se administra a un mamífero que lo necesita o tiene una necesidad reconocida del tratamiento para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero que se va a tratar.
- 15 “Antidisolvente” es un disolvente en el que un compuesto de la descripción es menos soluble.
- 20 En todos los datos analíticos comentados en la presente solicitud, se debe observar que los valores específicos dependen de muchos factores, p. ej., el instrumento específico, la preparación de la muestra y el operador individual. Los datos que se obtienen mediante una técnica analítica particular con diferentes experimentos son “sustancialmente los mismos” cuando los datos característicos obtenidos usando la misma técnica analítica (pero se pueden obtener en diferentes condiciones o usando diferentes instrumentos) varían dentro de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá los datos característicos para cada técnica analítica particular cuando se presentan los datos obtenidos mediante el análisis. Por ejemplo, las características de los datos de un XRPD son picos estrechos para el sólido cristalino y el halo amorfico para un sólido amorfico.
- 25 “Prácticamente exento”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto (o sal del mismo), tal como el Compuesto (I), en donde al menos aproximadamente 70 % en peso del compuesto (o sal del mismo) está presente como la forma en estado sólido dada. Por ejemplo, la frase “forma amorfica de una sal del Compuesto (I) prácticamente exenta de cualquier forma cristalina de la misma” se refiere a una forma en estado sólido de una sal del Compuesto (I), en donde más de aproximadamente 70 % en peso de la sal del Compuesto (I) que está presente en forma amorfica con el resto presente en una forma cristalina. En una realización, dichas composiciones contienen al menos aproximadamente 80 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica. En otra realización, al menos aproximadamente 85 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica. En otra realización más, al menos aproximadamente 90 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica. En otra realización más, al menos aproximadamente 95 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica. En otra realización más, al menos aproximadamente 97 % en peso o aproximadamente 98 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica.
- 30 En otra realización más, al menos aproximadamente 99 % en peso de una sal del Compuesto (I) está en forma amorfica. “Aproximadamente”, como se usa en la presente memoria, significa $+0 - 5\%$ de desviación del valor indicado. Por ejemplo, una composición que contiene aproximadamente 70 % en peso de un componente puede contener de 66,5 % a 73,5 % en peso del componente.
- 35 Las cantidades relativas de las formas cristalinas y/o amorfas en una mezcla sólida se pueden determinar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la difracción de rayos X proporciona un medio conveniente y práctico para la determinación cuantitativa de las cantidades relativas de las formas cristalinas y/o amorfas en una mezcla sólida. La difracción de rayos X se puede adaptar a las aplicaciones cuantitativas porque las intensidades de los picos de difracción de un compuesto dado en una mezcla son proporcionales a la fracción del polvo correspondiente en la mezcla. Aunque todas las sales del Compuesto (I) son amorfas, si cualquier forma cristalina del Compuesto (I) (o una sal del mismo) está presente en una mezcla, se puede determinar el porcentaje de composición del Compuesto (I) cristalino (o una sal del mismo) en una composición desconocida. Preferentemente, las mediciones se realizan sobre polvo sólido del Compuesto (I) (o una sal del mismo). Los patrones de difracción de rayos X en polvo de una composición desconocida se pueden comparar con patrones cuantitativos conocidos que contienen formas cristalinas puras, en caso de que las haya, del Compuesto (I) (o una sal del mismo) para identificar el porcentaje de la relación de una forma cristalina particular. Si la forma amorfica es la fracción principal de la composición, la cantidad se puede comparar adicionalmente con el peso total del sólido sometido a análisis. Esto se hace comparando las intensidades relativas de los picos del patrón de difracción de la composición de polvo sólido desconocida con una curva de calibración derivada de los patrones de difracción de rayos X de muestras conocidas puras. La curva se puede calibrar basándose en el patrón de difracción de rayos X en polvo para el pico más intenso de una muestra pura de formas cristalinas del Compuesto (I) (o una sal del mismo). La curva de calibración se puede crear de manera conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar cinco o más mezclas artificiales de formas cristalinas del Compuesto (I) (o una sal del mismo), en cantidades diferentes. En un ejemplo no limitativo, dichas mezclas pueden contener 2 %, 5 %, 7 %, 8 % y 10 % del Compuesto (I) (o una sal del mismo) para cada forma cristalina. A continuación, se obtienen los patrones de difracción de rayos X para cada mezcla artificial con el uso de técnicas convencionales de difracción de rayos X. Estas pequeñas variaciones en las posiciones de los picos, en caso de que

las haya, se pueden tener en cuenta ajustando la ubicación del pico a medir. Las intensidades del (de los) pico (s) característico (s) seleccionado (s) para cada una de las mezclas artificiales se representan entonces frente a los porcentajes en peso conocidos de la forma cristalina. El gráfico resultante es una curva de calibración que permite la determinación de la cantidad de formas cristalinas del Compuesto (I) (o una sal del mismo) en una muestra desconocida. En la mezcla desconocida de formas cristalinas y amorfas del Compuesto (I) (o una sal del mismo), se pueden usar las intensidades del (de los) pico (s) característico (s) seleccionado (s) en la mezcla, con respecto a la intensidad de este pico en la mezcla de calibración, para determinar el porcentaje de la forma cristalina dada en la composición, determinando que el resto determinado es el material amorfó. La cristalinidad global se puede determinar de la siguiente manera: % de cristalinidad=(C/A+C-B) X 100, donde C es el área bajo los picos cristalinos, A es el área bajo el halo amorfó y B es ruido de fondo debido a la dispersión de aire, la fluorescencia, etc.

“Sustancialmente puro”, como se usa en la presente memoria, en relación con una forma isomérica geométrica o polimórfica, se refiere a un compuesto (o sal del mismo o una forma amorfá de una sal del mismo), tal como el Compuesto (I), en donde más de 70 % en peso del compuesto (o una sal del mismo) está presente como la forma isomérica dada. Por ejemplo, la frase “la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) es un isómero (E) sustancialmente puro del Compuesto (I)” se refiere a la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) que tiene al menos aproximadamente 70 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) que está en la forma isomérica (E) y la frase “la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) es un isómero (Z) sustancialmente puro del Compuesto (I)” se refiere a la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) que tiene al menos aproximadamente 70 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) que está en la forma isomérica (Z). En una realización, al menos aproximadamente 80 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) es la forma (E) o al menos aproximadamente 80 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) es la forma (Z). En otra realización, al menos aproximadamente 85 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos aproximadamente 85 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (Z). En otra realización, al menos aproximadamente 90 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos aproximadamente 90 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (Z). En otra realización, al menos aproximadamente 95 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos aproximadamente 95 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (Z). En otra realización, al menos aproximadamente 97 % en peso o aproximadamente 98 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos aproximadamente 97 % en peso o aproximadamente 98 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (Z). En otra realización, al menos aproximadamente 99 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos aproximadamente 99 % en peso de la sal o forma amorfá de la sal del Compuesto (I) está en la forma (Z). Un análisis similar se aplicaría cuando el Compuesto (I) está presente en el isómero E o Z sustancialmente puro. “Aproximadamente”, como se usa en la presente memoria, significa + o - 5 % de desviación del valor indicado. Por ejemplo, una composición que contiene aproximadamente 70 % en peso de un componente puede contener de 66,5 % a 73,5 % en peso del componente. Las cantidades relativas de los isómeros (E) y (Z) en una mezcla sólida se pueden determinar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Uno de dichos métodos si describe más adelante en la presente memoria.

“Aguda”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad con un inicio rápido y/o una duración corta.

Las decisiones de tratamiento a menudo siguen directrices algorítmicas formales o informales. Las opciones de tratamiento frecuentemente se pueden clasificar o priorizar en líneas de terapia: terapia de primera línea, terapia de segunda línea, terapia de tercera línea y así sucesivamente. La terapia de primera línea es la primera terapia que se someterá a ensayo. Su prioridad sobre otras opciones normalmente es (1) recomendada formalmente, sobre la base de la evidencia de ensayos clínicos por su mejor combinación disponible de eficacia, seguridad y/o tolerabilidad o (2) elegida basándose en la experiencia clínica del facultativo. Si una terapia de primera línea no resuelve el problema o produce efectos secundarios intolerables, se pueden sustituir o añadir terapias adicionales (de segunda línea) a la pauta posológica de tratamiento, seguidas de terapias de tercera línea y así sucesivamente. En consecuencia, terapia de “primera línea”, como se usa en la presente memoria, significa normalmente la terapia administrada a alguien a quien se le ha diagnosticado una enfermedad o afección y se puede categorizar como patrón de atención.

“Terapia de mantenimiento”, como se usa en la presente memoria, significa una terapia, una pauta posológica terapéutica o una serie de terapias que se administran tras la serie inicial de la terapia administrada a un paciente con una enfermedad. La terapia de mantenimiento se puede usar para detener, ralentizar o incluso revertir el avance de la enfermedad, para mantener la mejora en la salud lograda por el tratamiento inicial y/o para potenciar las ventajas logradas mediante la terapia inicial.

“Brotes”, como se usa en la presente memoria, significa una exacerbación de una enfermedad crónica. Denominado a veces como exacerbación, el brote tiene lugar cuando los síntomas de la enfermedad que han estado presentes durante un tiempo empeoran de forma repentina. Por ejemplo, en muchas afecciones de artritis, las articulaciones pueden sufrir un brote con empeoramiento de la rigidez, el dolor y la inflamación.

Una persona con experiencia en la técnica entenderá que cuando un compuesto se indica como esteroisómero (R) (p. ej., el Compuesto (I)), este puede contener el esteroisómero (S) correspondiente en forma de impureza, es decir, el esteroisómero (S) puede estar presente en menos de aproximadamente 5 %, preferentemente menos de 2 % en peso.

5 Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente descripción se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del mamífero al día, que se pueden administrar en dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg/dos veces al día o de 500 mg a 650 mg cada día. En la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1.000 miligramos del principio activo, particularmente aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1.000 miligramos del principio activo. La cantidad real administrada del compuesto de la presente descripción, es decir, el Compuesto (I), la sal de ácido sulfónico del Compuesto (I), la sal de ácido carboxílico del Compuesto (I) o una forma amorfa de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) y cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas anteriormente, dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del mamífero, la potencia del compuesto y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se utilice, la vía y la forma de administración y otros factores.

En general, los compuestos de la presente descripción se administrarán en forma de composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o por suppositorio), tópica o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera de administración preferida es oral usando una pauta de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse según el grado de aflicción. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, formulación de liberación retardada o con revestimiento entérico, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición adecuada.

35 La elección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., en la administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran poca biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede incrementar aumentando la superficie específica, es decir, disminuyendo el tamaño de partículas. Por ejemplo, la patente US n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas dentro del intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm, en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente US n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica, en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño de partículas promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y, a continuación, se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente elevada.

45 Las composiciones comprenden, en general, un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, agentes tamponadores, antiadherentes, agentes deslizantes, polímeros hidrófilos o hidrófobos, retardantes, agentes estabilizantes o estabilizantes, dispersantes o superdispersantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, cargas, aromatizantes, colorantes, lubricantes, sorbentes, conservantes, plastificantes, y edulcorantes. Los excipientes aceptables son no tóxicos, coadyuvantes de la administración y no afectan negativamente a la ventaja terapéutica del compuesto descrito en la presente memoria. Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que generalmente está disponible para un experto en la técnica.

55 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerilo, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

65 Los compuestos de la presente descripción también se pueden administrar por vía intranasal. En la técnica, se conocen formulaciones intranasales, p. ej., véanse las Patentes de Estados Unidos n.º 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. La elección de excipientes dependerá de la naturaleza de la forma farmacéutica nasal, p. ej., soluciones,

suspensiones o polvo. En la administración por inhalación, los compuestos de la presente descripción pueden estar en forma de soluciones, suspensiones y polvos. Estas formulaciones se administran en forma de aerosol, bruma o polvo y se pueden suministrar a partir de envases presurizados o un nebulizador con un propelente adecuado, tal como díclorodifluorometano, triclorofluorometano, nitrógeno, dióxido de carbono, etc. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar mediante la provisión de una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador que contengan una mezcla de polvo del compuesto descrito en la presente memoria y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

- 5 10 La formulación tópica puede ser líquido, suspensión, emulsión y similares, y se puede preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica. La formulación contendrá, en base al porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01 a 99,99 % en peso de un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria, basándose en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, y se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Los excipientes adecuados incluyen polímeros, tensioactivos, agentes tamponadores o agentes de ajuste del pH, agente (s) de ajuste osmótico y de tonicidad, conservantes y agentes dispersantes.
- 15

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20^a ed., 2000).

- 20 25 Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los compuestos de la presente descripción o los otros fármacos puedan tener utilidad, donde la combinación de los fármacos entre sí es más segura y eficaz que cualquier fármaco por separado. Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar por una vía y en una cantidad habitualmente usada, por lo tanto, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando se usa un compuesto de la presente descripción de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente descripción. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente descripción y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes programas superpuestos. También se contempla que, cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente descripción y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando se usa cada uno por separado.
- 30 35

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

- 40 45 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente descripción no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. Asimismo, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción de riesgo de enfermedades o afecciones en las que son útiles los compuestos de la presente descripción. Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar por una vía y en una cantidad habitualmente usada, por lo tanto, por los expertos en la técnica, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de la presente descripción se usa de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos, además del compuesto de la presente descripción. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente descripción. La relación en peso del compuesto de la presente descripción con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Por lo general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.
- 50 55
- 60 65 Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, se puede usar un compuesto de la presente descripción con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (p. ej., tacrolimus, - 35 -ietilestilb, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (p. ej., prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arylpropiónicos, ácidos N-ariolantranílicos, oxicamas, coixins o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (p. ej., valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglicosa de oro, tiomalato de oro, auranofina, sulfasalazina, hidroxicitroquinina, minociclina, proteínas de unión TNF-alfa (p. ej., infliximab, etanoercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón-beta, interferón-gamma, interleucina-2, vacunas para la alergia, antihistaminas, antileucotrienos, agonistas-beta, teofilina o anticolinérgicos.

Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer un trastorno proliferativo de linfocitos B (p. ej., mieloma de células plasmáticas), el mamífero se puede tratar con un compuesto descrito en la presente memoria en cualquier combinación con uno o más agentes antineoplásicos diferentes. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido trans-retinoico total (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido trans-retinoico total, doxorrubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumah, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un agente antineoplásico bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y docetaxel, tal como Taxotere™. Los compuestos que tienen la estructura de taxano básica como una característica de estructura común, también han demostrado tener la capacidad de arresto (detención) del ciclo celular en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer junto con los compuestos descritos en la presente memoria.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos adicionales para su uso en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen inhibidores de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxano).

Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambromicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbémero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazine; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxfeno; citrato de droloxfeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruicina; enloplatin; enpromato; epipropidina; clohidrato de epirrubicina; erbulozol; clohidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II o rIL2 recombinante), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuproldido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofénolico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; sintraceno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricirribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etyluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados betalactámicos; beta-aletilina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicaiutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidores derivados de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;

- ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemrina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemrina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; efloretina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubricina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoenestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubricina; ipomeanol, 4-ioplacl; irsogladiна; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprórido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroplastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpos monoclonales, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de - 39 -ietilestilo; molidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor tumoral múltiple 1; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaprona; N-acetildinalina; N-benzamidas sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido nerídronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitirol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; bis-propil acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunitario basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosin fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína transferasa ras famesilo; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida R₁₁; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; derivados 1 de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de hemocitoblastos; inhibidores de la división de hemocitoblastos; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido superactivo intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósito; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; miméticos de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpura de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de hemocitoblasto totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetrona; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimulámero de zinostatina.
- Otros agentes antineoplásicos más que se pueden emplear en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.) o triacenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).
- Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, alcaloides vinca (p. ej., -40-ietilestilo, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubricina, doxorrubricina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa) o modificadores de respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triacenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato) o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

5 Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria incluyen, aunque no de forma limitativa, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., - 40 -ietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (p. ej., flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprórido). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboblatina), antracendiona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxilurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazina), supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida).

10 Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan interrumpiendo células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), Isetonato de mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocida como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocida como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocida como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetonato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilahistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocida como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocida como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

60 Cuando el mamífero padece o tiene riesgo de padecer un trastorno tromboembolítico (p. ej., ictus), se puede tratar al mamífero con un compuesto descrito en la presente memoria en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antitromboembólicos. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, aunque no de forma limitativa, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa, uroquinasa o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (p. ej., etexilate de dabigatran), inhibidores del factor Xa (p. ej., fondaparinux, draparinux, rivaroxabano, DX-9065a, otamixaban, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran o BIBR 1048.

Partes experimentalesMétodos de análisis

- 5 Se llevaron a cabo experimentos de RMN en ^1H en un Bruker AV400 (frecuencia de ^1H : 400 MHz). Se llevaron a cabo experimentos de RMN en ^1H de cada muestra en DMSO-d₆ o CDCl₃ y se preparó cada muestra hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.
- 10 Se llevó a cabo una cromatografía iónica en un cromatógrafo iónico Dionex IC-3000 equipado con columna Dionex Ionpac AS11-HC, de 4 x 250 mm, con protección de columna AG11-HC a 1,5 ml/min a 30 °C. El eluyente fue NaOH 5 mM. Los iones se detectaron usando un detector de conductividad.
- 15 Se llevó a cabo el análisis de XRPD en un difractómetro Siemens D5000, explorando las muestras entre 3 y 30° 2-theta (entre 3 y 50° 2-theta, cuando se analizaban los materiales de entrada) con una fuente de radiación de Cu K-alfa. El material se comprimió suavemente sobre un disco de vidrio insertado en un soporte de muestras de XRPD. A continuación, se cargaron las muestras en el difractómetro que operaba en modo de reflexión y se sometieron a análisis.
- 20 Se llevó a cabo una High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía de líquidos de alta resolución - HPLC) en un Agilent 1100 equipado con dispositivo de calentamiento de columna, capacidad de elución en gradiente, automuestreador y detector UV. La columna fue Zorbax SB-Fenilo a 40 °C y el eluyente fue un gradiente de agua/metanol con ácido metanosulfónico a 0,1 % y detección UV a 225 nm. El tiempo de ejecución total fue de 8 minutos. Se usó el siguiente gradiente (A es agua y B es metanol):

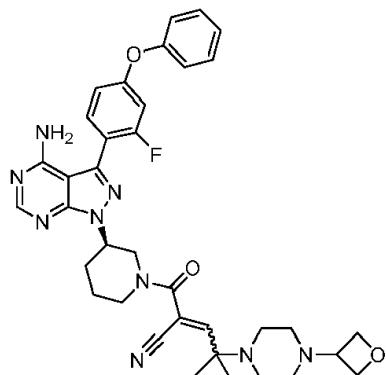
Minutos	% de A	% de B
0,0	40	60
5,0	20	80
7,0	20	80
7,25	40	60
8,0	40	60

25

Ejemplo 1

Síntesis de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

30

Etapa 1

- 35 A una solución de 3-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidil]-3-oxopropanonitrilo (15 g, 3,12 mmol), 2-metil-2-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]propanal (794,25 mg, 3,74 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió pirrolidina (1,54 ml, 18,71 mmol) a 0-5 °C, que fue seguido de TMS-C1 (1,58 ml, 12,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 3 h y se inactivó con tampón de fosfato de potasio 1 M (pH 3). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez más con tampón de fosfato de potasio 1 M (pH 3). La capa orgánica se extrajo con tampón de fosfato de potasio 1 M a pH 1,5. Las capas se separaron. La fase acuosa contenía el producto deseado, mientras que las impurezas quedaron en la fase orgánica. La fase acuosa se neutralizó con fosfato de potasio 1 M (pH 7) y se extrajo con isopropilacetato (10 volúmenes). Tras la concentración, se obtuvo 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-yl]-4-metil-4-[4-
- 40

(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo en forma de una espuma que tenía > 99 % de pureza de HPLC. MS (pos. ion) m/z: 666 (M+1).

La espuma que contenía elevados niveles de disolvente residual se disolvió en HCl 2 M y la solución resultante se colocó al vacío para retirar los disolventes orgánicos residuales. A continuación, se ajustó el pH de la solución a ~ 7 y se filtró la pasta resultante y se secó al vacío sin calor. Esto dio como resultado el aislamiento de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo que contenía agua residual hasta 10 %. El secado al vacío sin calor reduce el nivel de agua, pero conduce a la generación de impurezas.

Etapa 1A

Alternativamente, la solución de isopropilacetato de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo se puede concentrar hasta 4 volúmenes y se puede añadir al heptano (20 volúmenes) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante una noche y el producto se filtró, se lavó dos veces con heptano y se secó a 45 °C durante 2 días al vacío para dar 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo con 85 - 90 % de rendimiento en forma de un sólido de flujo libre. Sin embargo, los sólidos obtenidos mediante el presente método contenían una elevada cantidad disolventes residuales (3,9 % en peso de isopropilacetato y 1,7 % en peso de heptano). Además, la forma de base libre no fue muy estable, ya que se observaron productos de degradación durante el proceso de secado a menos de 45 °C.

Formación de sal

Ejemplo 2

Preparación de hemisulfato de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sal de sulfato

Hemisulfato:

A la solución de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (4,2 g) en EtOAc (60 ml, 15 volúmenes) se le añadió ácido sulfúrico (0,31 g, 0,17 ml, 0,5 equiv.) en EtOAc (20 ml, 5 volúmenes) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante ~ 2 horas y, a continuación, a 40 °C durante 4 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Tras la filtración y el secado a temperatura ambiente al vacío, se obtuvieron 1,5 g de polvo de color blanco. La solubilidad del hemisulfato a temperatura ambiente fue de > 100 mg/ml en agua.

Sal de sulfato

A la solución de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (810 mg) en EtOAc (8 ml, 10 volúmenes) se le añadió ácido sulfúrico (0,06 ml, 1,0 equiv.) en EtOAc (2,5 ml, 5 volúmenes) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Tras la filtración, los sólidos se secaron por succión en argón durante 1 hora para dar un polvo de color blanco (0,68 g) con 69 % de rendimiento.

Forma de sal	Disolvente	XRD	RMN en 1H
H ₂ SO ₄	EtOAc	Amorfa	Coherente con la estructura
0,5 H ₂ SO ₄	EtOAc	Amorfa	Coherente con la estructura

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

A una solución de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (100 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente se le añadieron 2 equivalentes de HCl (0,3 mmol, 0,15 ml de HCl 2 M en 1:1 de dioxano:CH₂Cl₂). La solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a 15 volúmenes de etilacetato (en comparación con CH₂Cl₂) dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. La mezcla se sometió a curado a temperatura ambiente durante 1 hora y se colocó a 2-8 °C durante 19 horas. Tras filtrar y lavar la torta filtrante con etilacetato y secar, se obtuvo un sólido de color blanco. El análisis de XRPD indicó la formación de un sólido amorfico. Ambos análisis de RMN en ¹H e IC indicaron la formación de la sal. IC indicó la formación de sal de mono-HCl.

Forma de sal	Disolvente	Antidisolvente	XRPD	RMN en ^1H
HCl	CH_2Cl_2	EtOAc	Amorfa	Coherente con la estructura.

Ejemplo 4

- 5 Procedimiento general para la preparación de sales de mono- y di-mesilato de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo
 A una solución de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (100 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1 equivalente de ácido metanosulfónico (0,15 mmol, 0,2 ml de solución de 74 mg/ml en CH_2Cl_2) o 2 equivalentes de ácido metanosulfónico (0,3 mmol, 0,4 ml de solución de 74 mg/ml en CH_2Cl_2). La solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota a 10 volúmenes de antidisolventes (etilacetato, metil *terc*-butiléter (MTBE) o ciclohexano) (10 ml en comparación con CH_2Cl_2) dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. La mezcla se sometió a curado a temperatura ambiente durante 1 hora y se colocó a 2-8 °C durante 19 horas. Tras filtrar y lavar la torta filtrante con el antidisolvente y secar, se obtuvo un sólido de color blanco. El análisis de XRPD indicó la formación de un sólido amorfo. Ambos análisis de RMN en ^1H e IC indicaron la formación de la sal, así como la relación de contracción.
 10 Alternativamente, se puede disolver 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo en 4 volúmenes de isopropilacetato y se puede añadir a 2 equivalentes de ácido metanosulfónico en 6 volúmenes de isopropilacetato a 0 °C para generar la sal de dimesilato.

Forma de sal	Disolvente	Antidisolvente	XRPD	Contenido de mesilato-IC ¹	RMN en ^1H
2MSA	CH_2Cl_2	EtOAc	Amorfa	n.d.	Coherente con la sal de 2:1
MSA	CH_2Cl_2	EtOAc	Amorfa	12,5 %	Coherente con la sal de 1:1
2MSA	CH_2Cl_2	MTBE	Amorfa	22,8 %	Coherente con la sal de 2:1
MSA	CH_2Cl_2	MTBE	Amorfa	14,8 %	Coherente con la sal de 1:1
2MSA	CH_2Cl_2	Ciclohexano	Amorfa	21,8 %	Coherente con la sal de 2:1
MSA	CH_2Cl_2	Ciclohexano	Amorfa	13,9 %	Coherente con la sal de 1:1
2MSA	IPAC	_____	_____	n.d.	Coherente con la sal de 2:1

25 1. Contenido teórico de mesilato, monomesilato=12,6 % y dimesilato=22,4 %, n.d.=no determinado

Ejemplo 5Procedimiento general para la preparación de sal de carboxilato

- 30 Se disolvieron aproximadamente 20 mg del Compuesto (I) en una cantidad mínima del sistema disolvente asignado. A continuación, estos se mezclaron con el número adecuado de equivalentes de contracción disuelto o se suspendieron en el disolvente asignado.
 35 Si el Compuesto (I) era insoluble en el disolvente seleccionado, la suspensión de la muestra se usaba después de añadir 300 μl .
 Si el ácido era insoluble en el disolvente seleccionado, la suspensión del ácido se usaba después de añadir 300 μl .
 40 Si el ácido era un líquido, se añadía el ácido al Compuesto (I) disuelto/suspendido de una solución madre en el disolvente asignado.
 45 Las suspensiones/los precipitados resultantes de las mezclas del Compuesto (I) se sometieron a ciclado de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) y 40 °C en ciclos de 4 horas durante aproximadamente 48 horas (la velocidad de enfriamiento/calentamiento tras cada período de 4 horas fue de aproximadamente 1 °C/minuto). Las mezclas se verificaron visualmente y cualquier sólido presente se aisló y se dejó secar en condiciones ambientales antes del análisis. Cuando no estaba presente ningún sólido, las muestras se dejaban evaporar a temperatura ambiente. Las muestras que produjeron material amorfico, después del tratamiento señalado anteriormente, se redisolvieron y precipitaron usando métodos de adición de antidisolvente (*terc*-butilmetyléter) en condiciones ambientales (aproximadamente 22 °C). Es decir, se añadió el antidisolvente seleccionado a cada solución, hasta que no se pudo apreciar visualmente ninguna precipitación adicional o hasta que no se pudo añadir más antidisolvente. Los disolventes usados en la presente preparación fueron acetonitrilo, acetona, acetato de isopropilo,

THF y MTBE. El ácido usado fue ácido oxálico, ácido L-aspártico, ácido maleico, ácido malónico, ácido L-tartárico y ácido fumárico.

Ejemplo 6

- 5 Procedimiento general para la preparación de sal de hemicitrato de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo
- 10 A una solución 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (5 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió ácido cítrico (720,5 mg, 3,76 mmol) disuelto en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron 0,5 ml adicionales de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío hasta obtener una goma. Se añadió etanol y se concentró la mezcla. El presente proceso se repitió dos veces más y, a continuación, se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla. Tras la concentración, se obtuvo un sólido de color blanco que se secó en dispositivo de secado a presión reducida a 40 °C durante 4 horas y, a continuación, en un horno de vacío durante 19 horas para obtener 5,4 g de un sólido. El análisis mediante XRD indicó la formación de un sólido amorfo.
- 15

Ejemplo 7

- 20 Estudio de pénfigo foliáceo en perros
- Se administró a un perro dóberman de 30 kg con un primer cuadro clínico característico de pénfigo foliáceo en la nariz y las patas una dosis oral de 500 mg al día del inhibidor de BTK (R,E)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo en lugar del tratamiento habitual de pénfigo de corticosteroides a dosis elevadas (de forma típica, 1-2 mg/kg). Esta dosis dio como resultado un nivel de ocupación de BTK 24 horas después de cada dosis de aproximadamente 70 %, como se confirmó mediante una muestra de sangre extraída 24 horas después de la primera dosis.
- 30 El perro respondió clínicamente al fármaco como monoterapia en tres días, con una mejora de la alimentación y la marcha constatada por el dueño. En la vista de seguimiento transcurrida una semana, tanto el dueño como el veterinario responsable indicaron una mejora del estado de salud general y el comienzo de la cicatrización de la lesión por pénfigo. El veterinario responsable comentó que la mejora era "la misma que con corticosteroides" y recomendó que no era necesario comenzar la terapia con corticosteroides. No se observaron efectos adversos de tipo corticosteroide bien conocidos en caninos, tales como poliuria, polidipsia, polifagia o aumento de peso.
- 35

Después de dos semanas de tratamiento, el estado de salud general del perro fue excelente y las lesiones cutáneas siguieron mejorando. A las cuatro semanas, las lesiones cutáneas cicatrizaron por completo (véanse las Figuras 1 y 2).

- 40 La conclusión sorprendente del presente experimento es que las dosis adecuadas de un inhibidor de BTK resultan eficaces y seguras como tratamiento agudo del pénfigo foliáceo en perros, reemplazando la necesidad de terapia con corticosteroides.
- 45 Como se muestra en la Tabla 3, el PF en perros y el PV en seres humanos comparten muchas características similares que hacen creíble la generalización de los efectos de tratamiento en la enfermedad en seres humanos a partir de las observaciones de la enfermedad en perros.

Tabla 3

- 50 Comparación de pénfigo foliáceo (PF) en perros y pénfigo vulgar (PV) en seres humanos

Enfermedad de formación de ampollas autoinmune de origen natural	PF en perros	PV en seres humanos
Autoantígenos hacia proteínas epidérmicas	✓	✓
Nunca se soluciona espontáneamente	✓	✓
Base del tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides	✓	✓
Respuesta inicial de la enfermedad a los corticosteroides en 1-2 semanas	✓	✓
El control completo de la enfermedad con corticosteroides tarda 4-12 semanas	✓	✓
Recaídas sin un tratamiento de mantenimiento	✓	✓
Elevada mortalidad en el primer año, en parte supuestamente debido a las elevadas dosis de corticosteroides	✓	✓

Además, la capacidad de (R,E)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo para controlar rápidamente el PF en perros sugiere que las dosis adecuadas de

un inhibidor de BTK pueden sustituir a los corticosteroides, no solo en el PV en seres humanos, sino en otras enfermedades en las que se usan corticosteroides de forma precisa.

Ejemplos de formulación

5 Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto descrito en la presente memoria.

Composición parenteral

10 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración por inyección, se disuelven 100 mg de un compuesto descrito en la presente memoria en HPMC a 2 %, Tween 80 a 1 % en agua desionizada, pH 2,2, con MSA, en cantidad suficiente hasta al menos 20 mg/ml. La mezcla se incorpora a una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración por inyección.

Composición oral

15 Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 400 mg de un compuesto descrito en la presente memoria y los siguientes ingredientes se mezclan entre sí y se comprimen hasta dar comprimidos ranurados individuales.

Formulación de comprimido

20 Los siguientes ingredientes se mezclan entre sí y se comprimen hasta dar comprimidos ranurados individuales.

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

Formulación de cápsula

25 Los siguientes ingredientes se mezclan entre sí y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

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

Composición de inhalación

30 Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descrito en la presente memoria con 50 mg de ácido cítrico anhídrido y 100 ml de solución de cloruro sódico a 0,9 %. La mezcla se incorpora a una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que resulta adecuada para la administración por inhalación.

Composición de gel tópica

35 Para preparar una composición farmacéutica de gel tópica, se mezclan 100 mg de una sal de un compuesto descrito en la presente memoria con 1,75 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol USP purificado. La mezcla de gel resultante se incorpora, a continuación, a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Composición de solución oftálmica

40 Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente memoria con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran usando un filtro de 0,2

micrómetros. La solución isotónica resultante se incorpora, a continuación, a unidades de administración oftálmica, tales como recipientes de colirios, que resultan adecuadas para la administración oftálmica.

Solución de pulverización nasal

- 5 Para preparar una solución de pulverización nasal farmacéutica, se mezclan 10 g de un compuesto descrito en la presente memoria con 30 ml de una solución de tampón de fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñado para administrar 100 µl de pulverización en cada aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z), y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar en un mamífero.
2. Un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z), y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo en un mamífero que lo necesita donde se usa terapia con corticosteroides como la terapia de primera o segunda línea en lugar de o en combinación con dicha terapia con corticosteroides; y opcionalmente se administra dicho isómero (E), isómero (Z), o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, en combinación con un agente inmunosupresor y/o antiinflamatorio no corticosteroideo.
3. Un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z), y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores compuestos, para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo en un mamífero que lo necesita donde se usa terapia con corticosteroides como la terapia de mantenimiento de primera o segunda línea en lugar de o en combinación con dicha terapia con corticosteroides; y opcionalmente se administra dicho isómero (E), isómero (Z), o una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores, en combinación con un agente inmunosupresor y/o antiinflamatorio no corticosteroideo.
4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, o el compuesto para su uso según la reivindicación 2 o 3, en donde el compuesto es un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y en donde el mamífero es un humano.
5. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso según la reivindicación 4, en donde al menos 85 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o al menos 85 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo es el isómero (E), preferentemente en donde al menos 90 % en p/p de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o al menos 90 % en p/p de una sal farmacéuticamente aceptable de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo es el isómero (E).
6. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5 o el compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde el compuesto es 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.
7. Una sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico de un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z), y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, preferentemente en donde la sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico.
8. Una forma amorfá de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto seleccionado de isómero (E), isómero (Z), y una mezcla de isómero (E) y (Z) de 2-[(3R)-3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo.
9. La forma amorfá de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico, preferentemente en donde la sal farmacéuticamente aceptable es sal de ácido mono- o di-metanosulfónico.

10. La forma amorf a de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 8 o 9, en donde la forma amorf a está prácticamente exenta de cualquier forma(s) cristalina(s) de la sal farmacéuticamente aceptable(s) de dicho compuesto.
- 5 11. La forma amorf a de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto está en forma amorf a.
- 10 12. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del compuesto de la reivindicación 7, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro.
- 15 13. La forma amorf a de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto es un isómero (E) o (Z) sustancialmente puro.
- 20 14. La sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico del compuesto de la reivindicación 12, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal del compuesto es el isómero (E), preferentemente en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es el isómero (E).
- 25 15. La forma amorf a de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 13, en donde al menos aproximadamente 80 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es el isómero (E), preferentemente en donde al menos aproximadamente 90 % en p/p de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es el isómero (E).
- 30 16. Una composición farmacéutica que comprende la sal de ácido sulfónico o ácido carboxílico de cualquiera de las reivindicaciones 7, 12 y 14 o la forma amorf a de una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 8-11, 13 y 15.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de pénfigo vulgar en un mamífero que necesita dicho tratamiento.
18. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 17, en donde el mamífero es un humano.

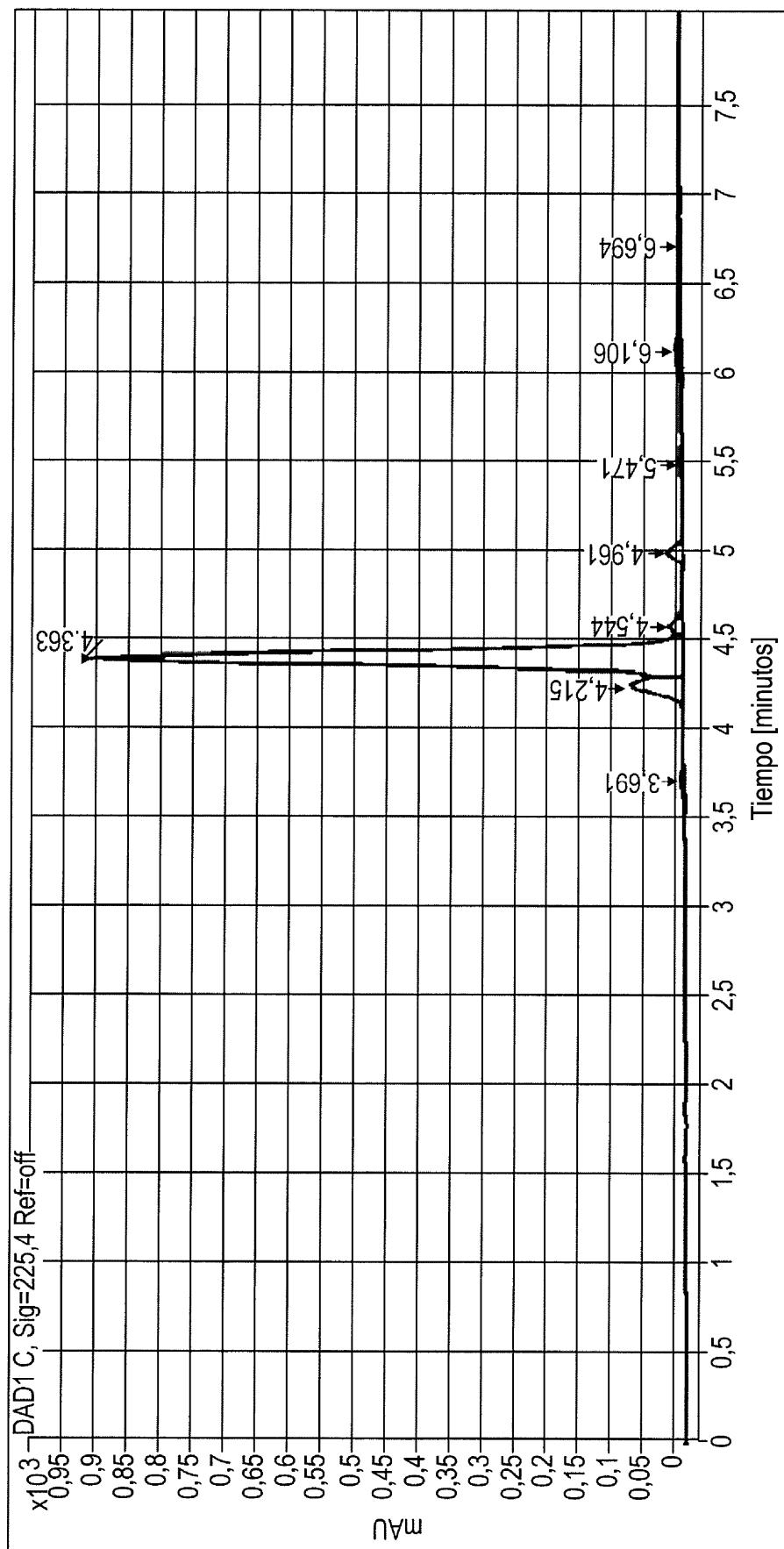


Figura 1A

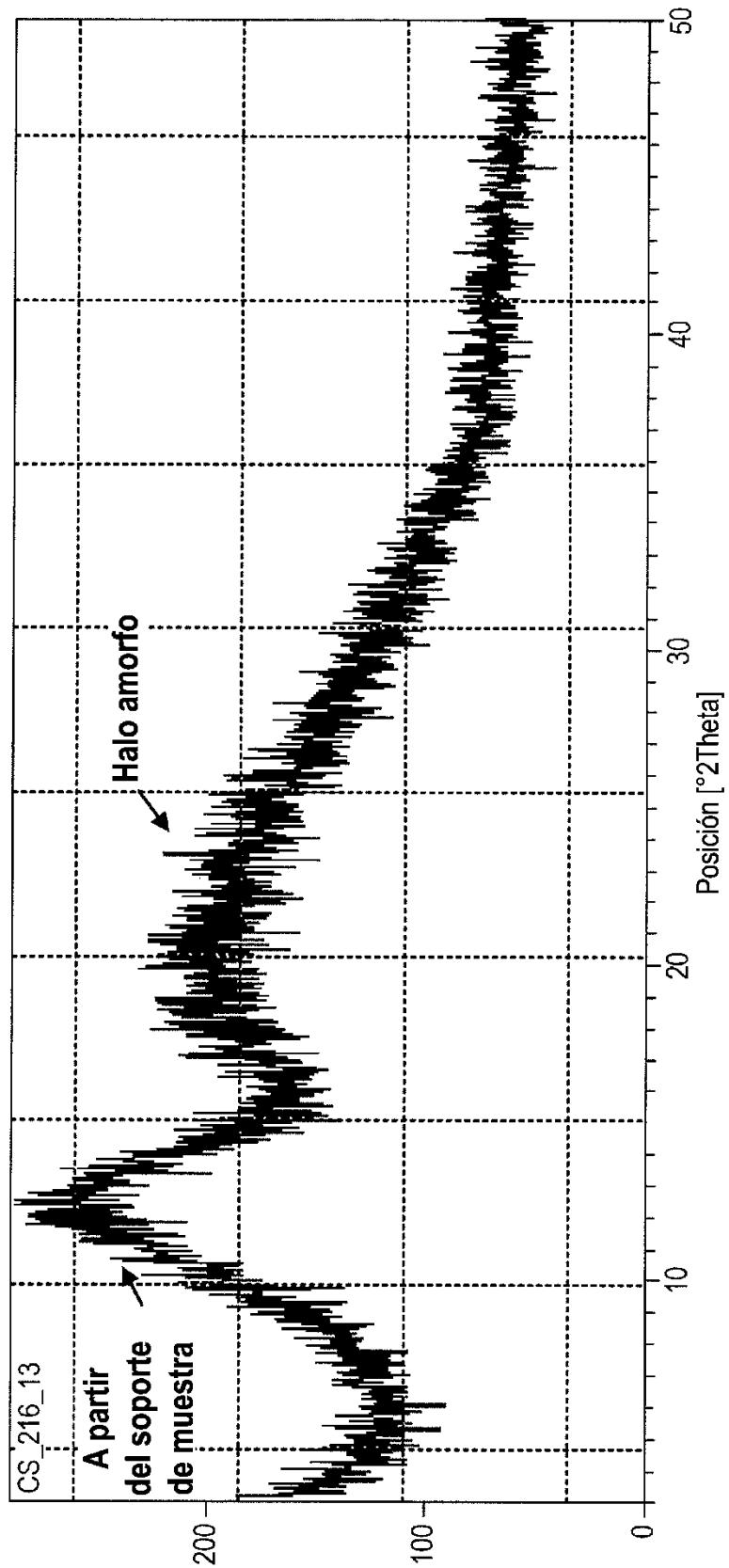


Figura 1B

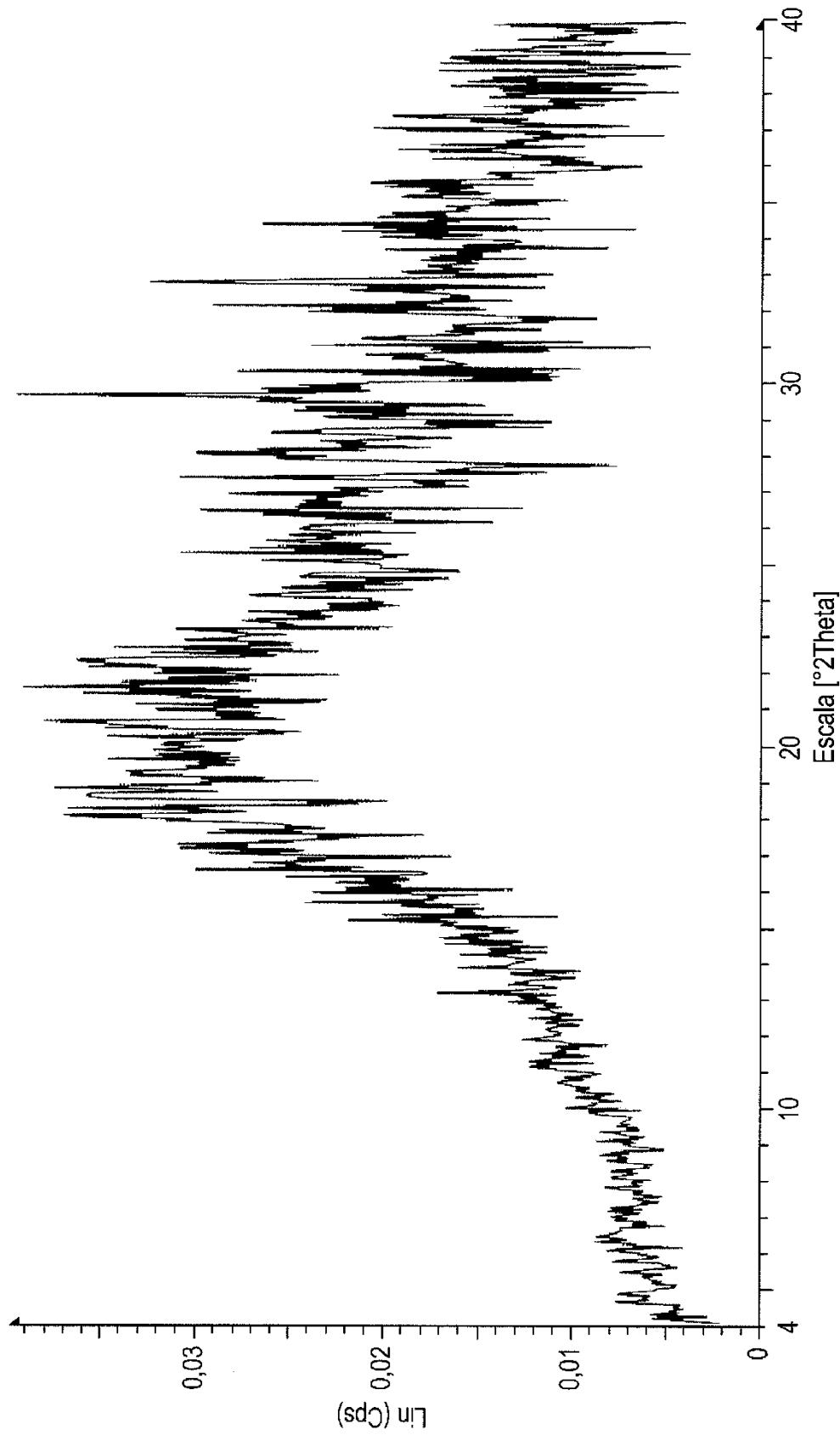


Figura 2A

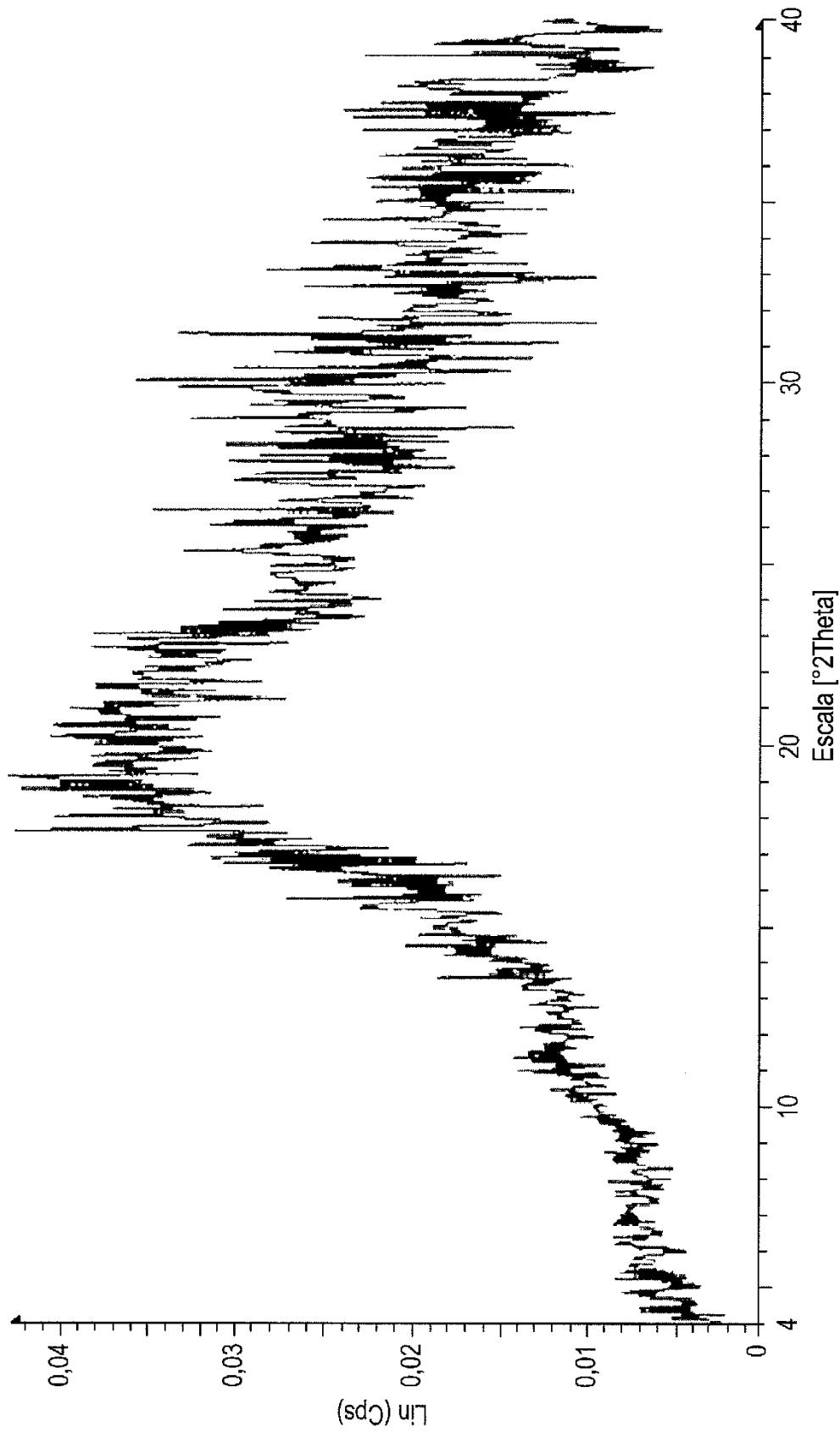


Figura 2B

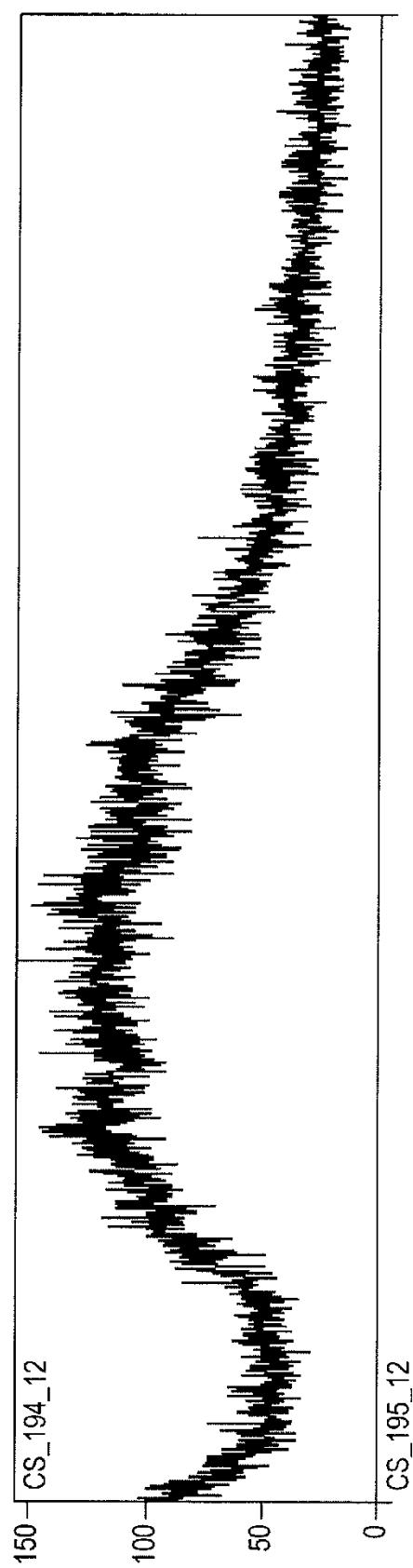


Figura 3

CS-194-13

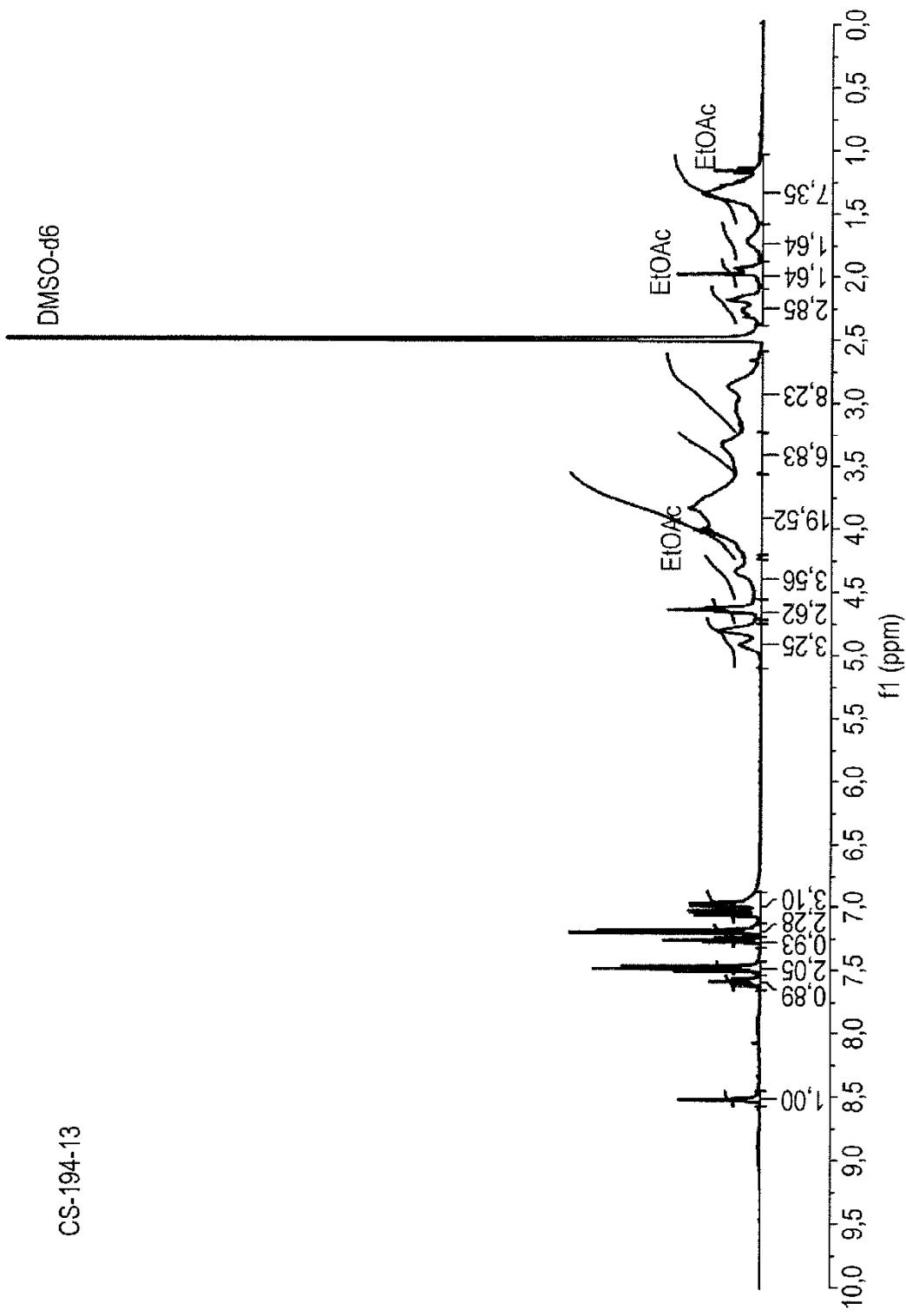


Figura 3A

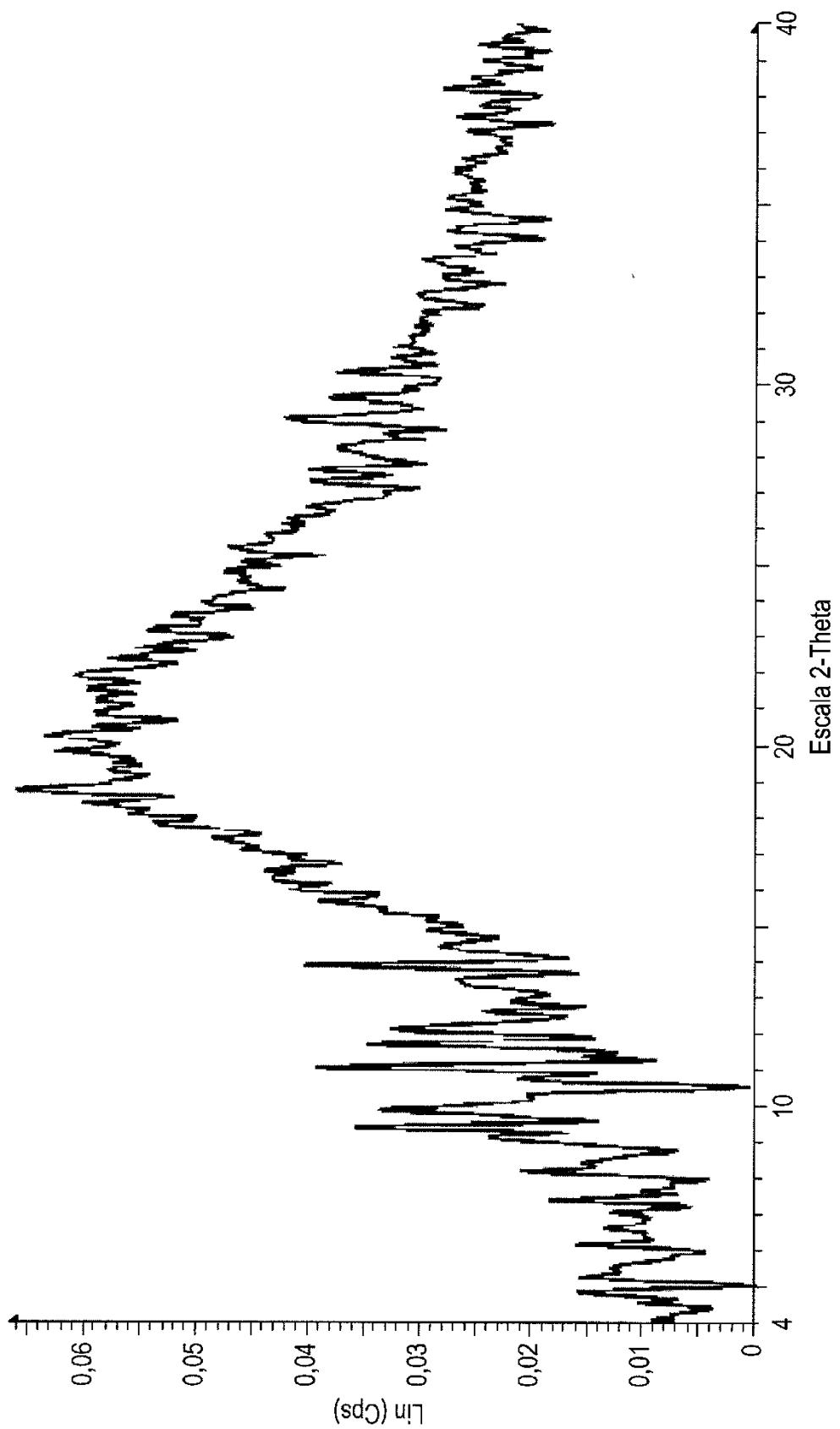


Figura 4

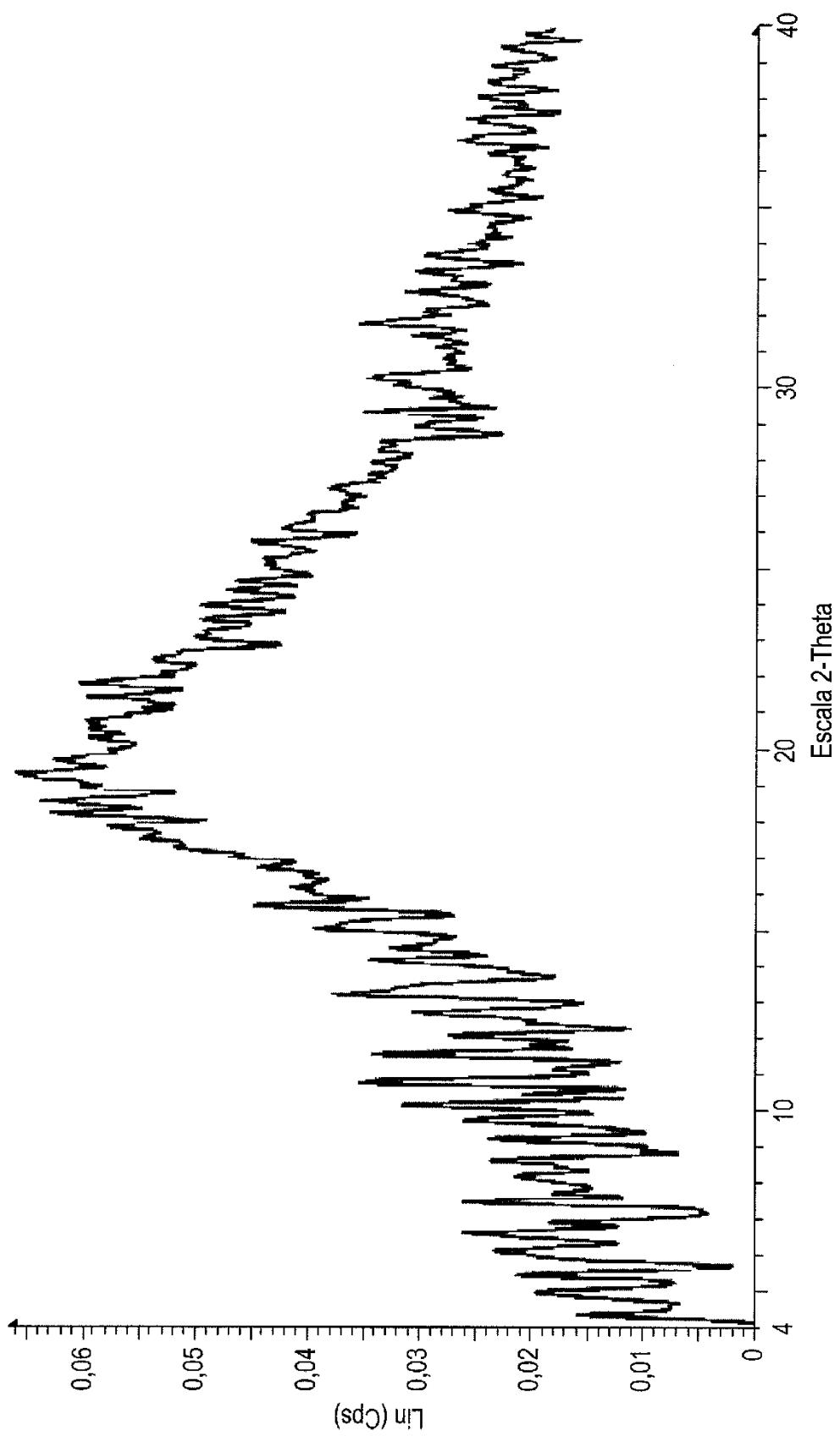
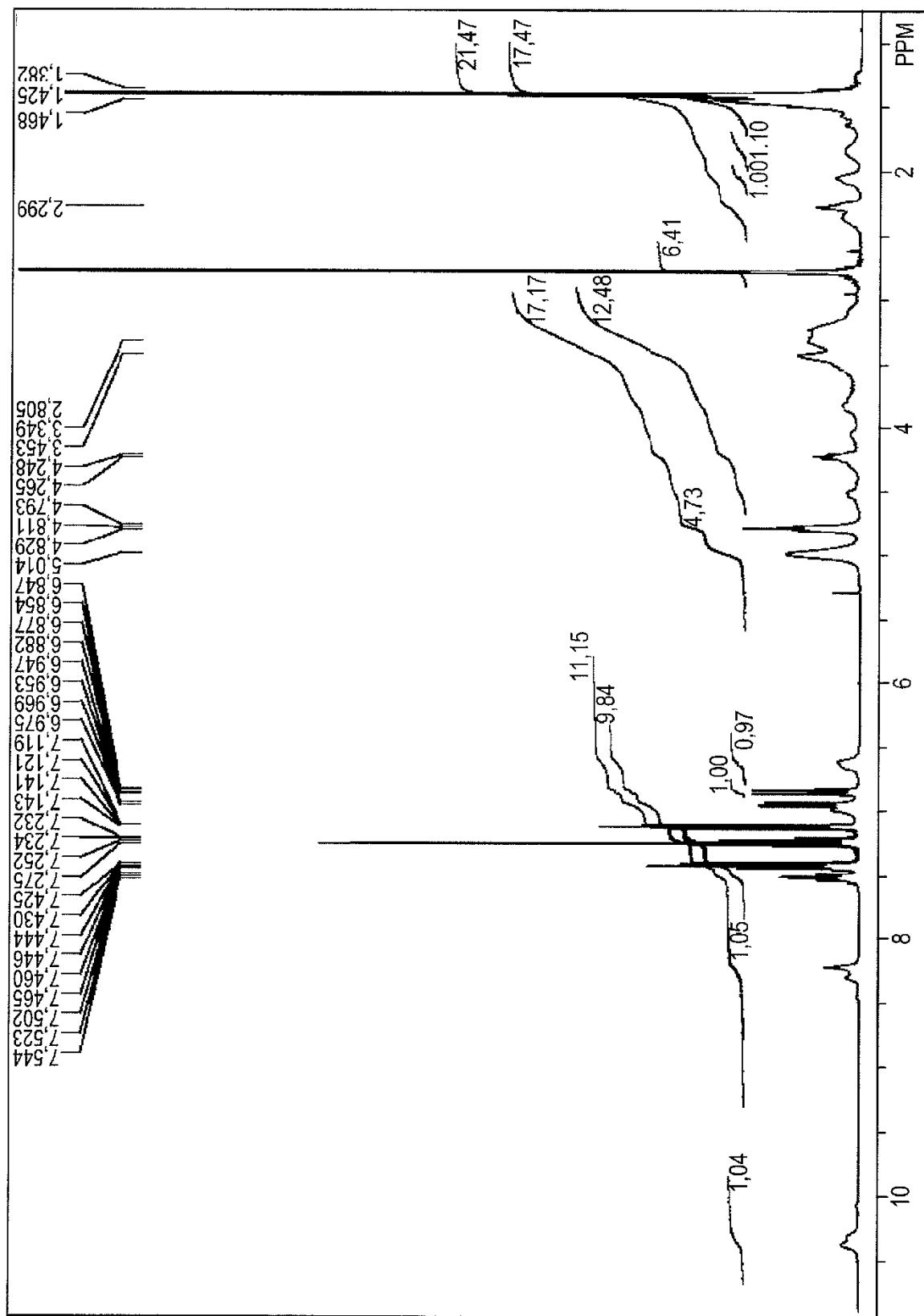


Figura 4A

**Figura 4B**

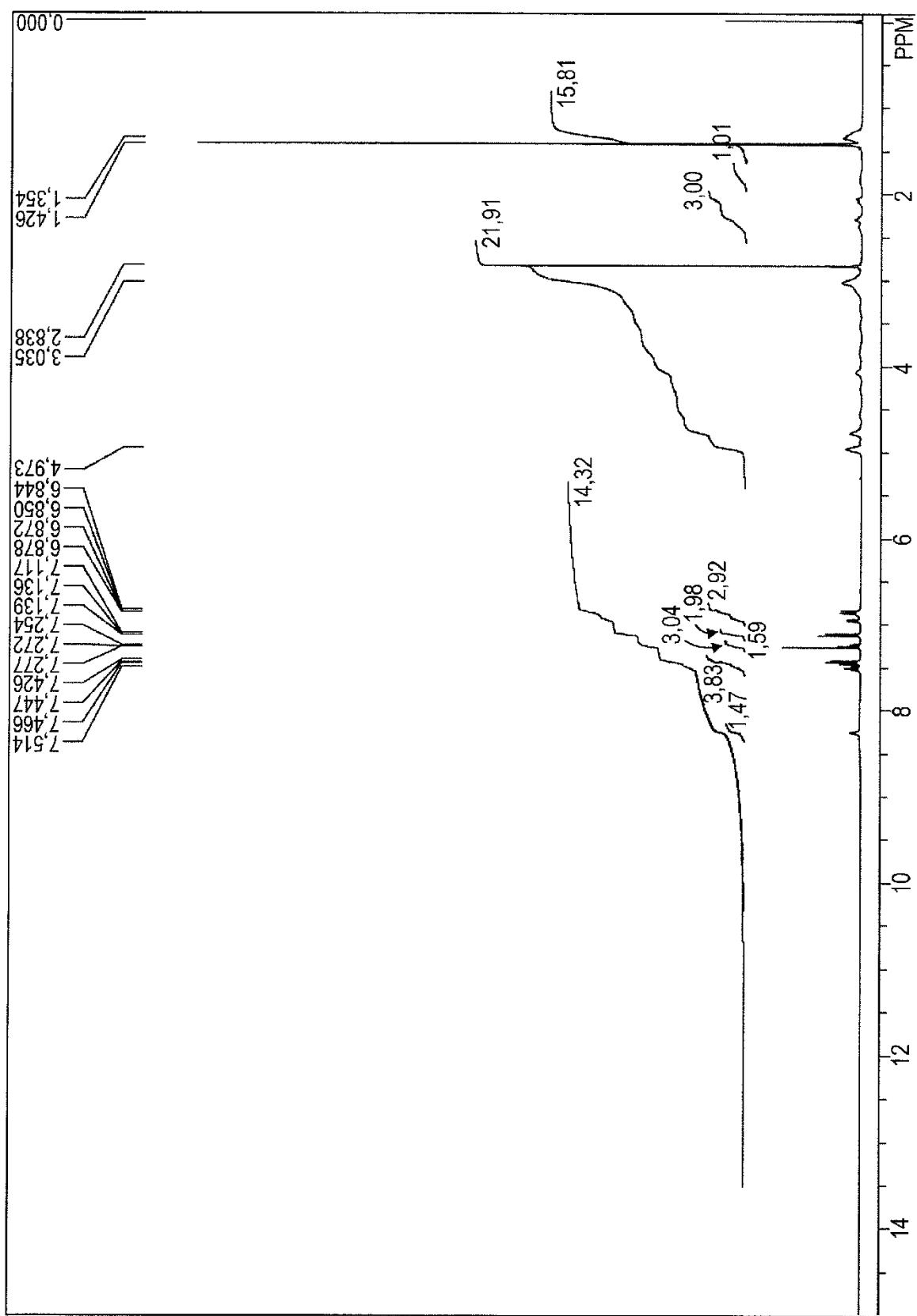


Figura 4C

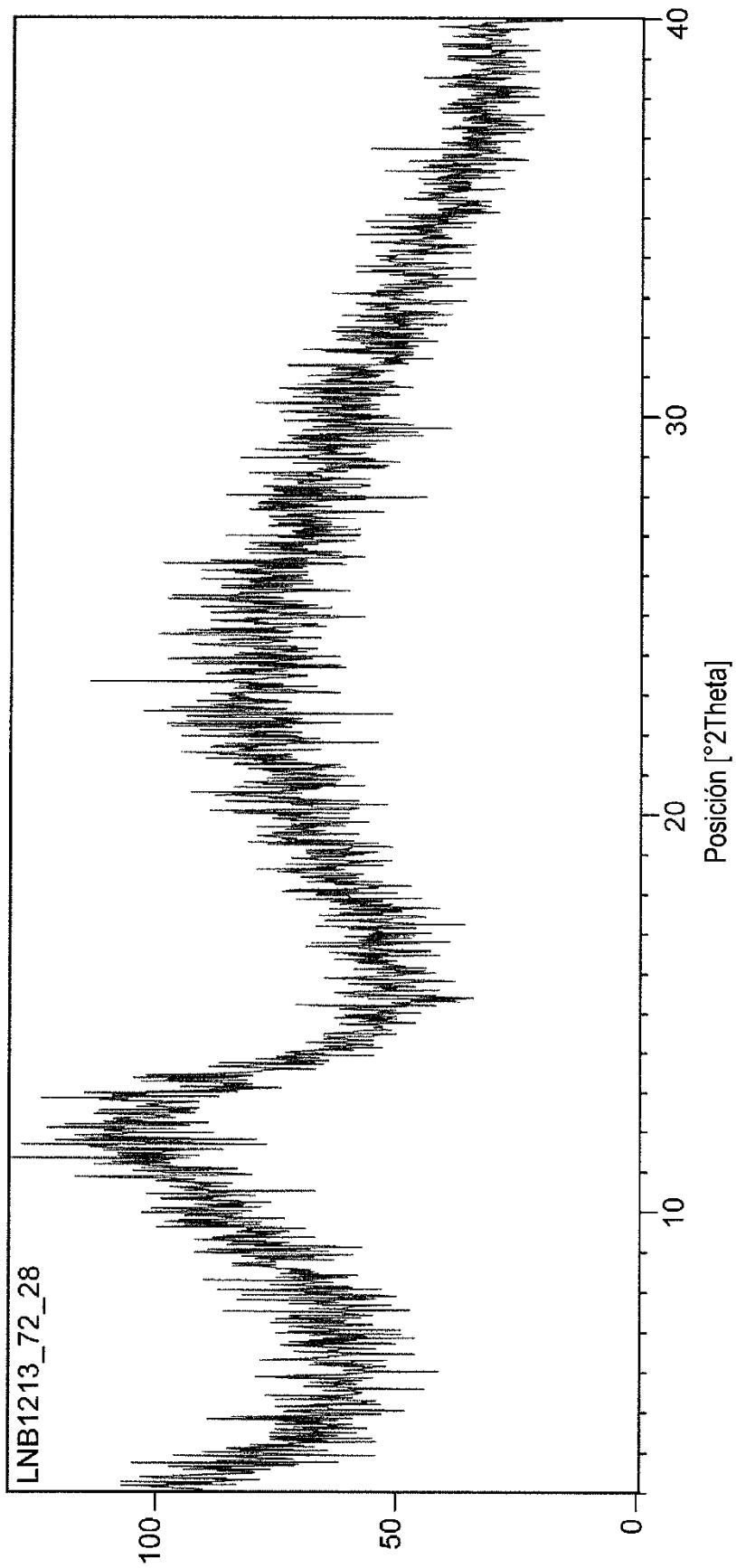


Figura 5

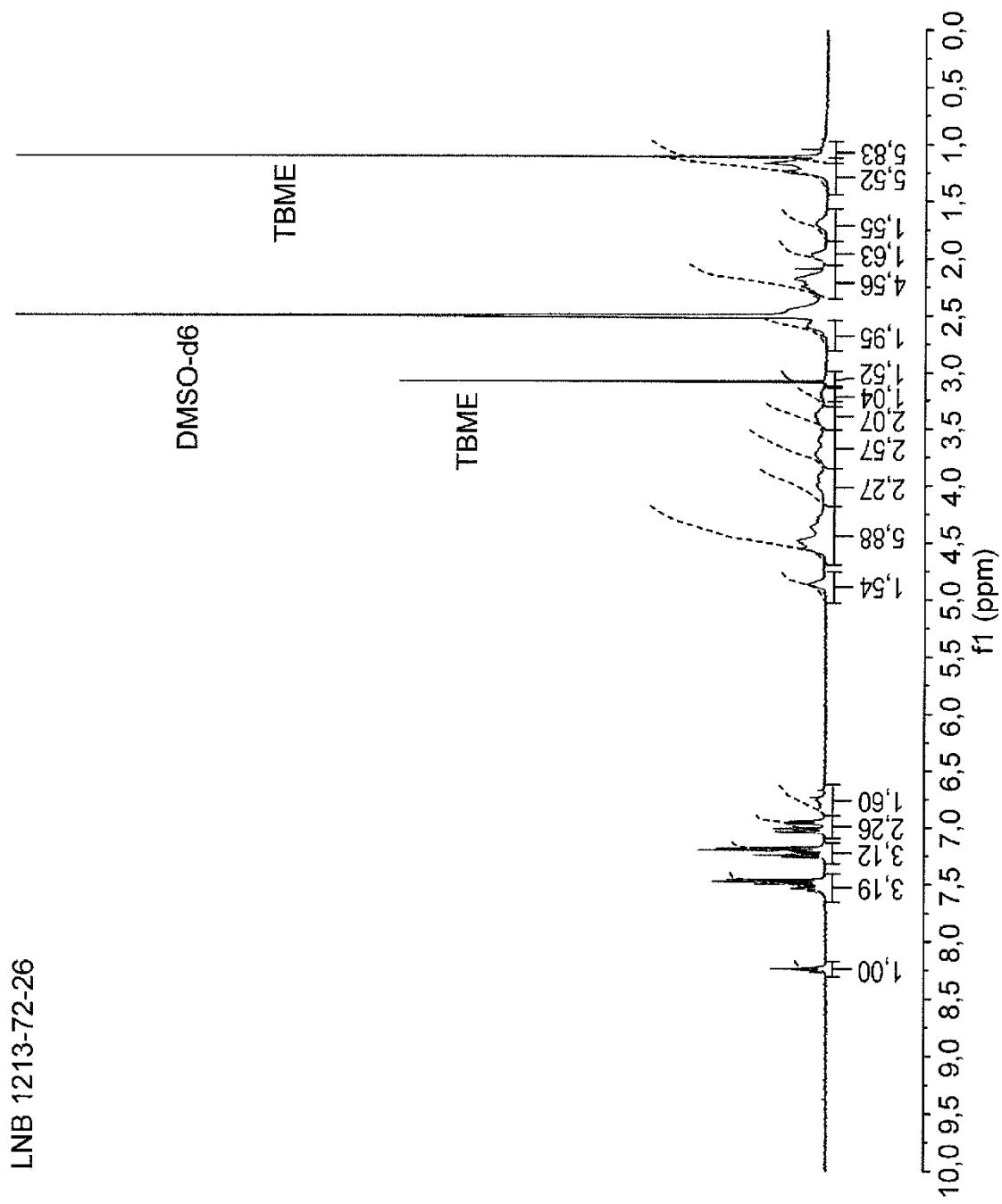


Figura 5A

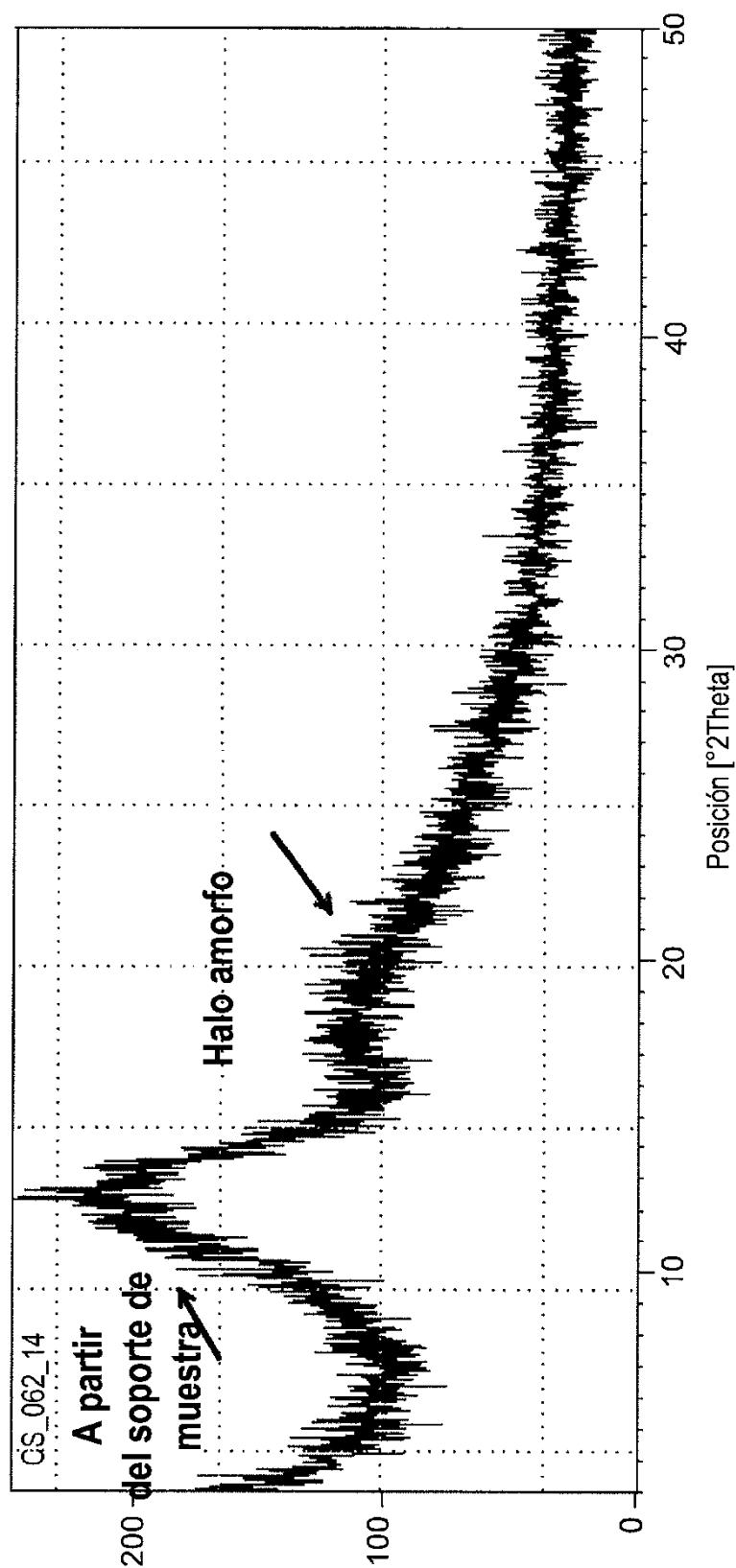
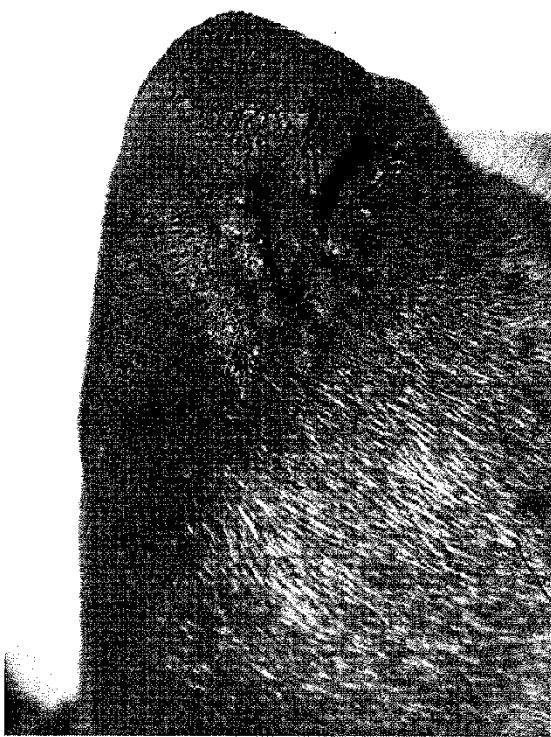


Figura 6

Figura 7
Nariz completamente limpia tras 28 días de tratamiento



Pretratamiento



28 días después del tratamiento
Figura 7A

Figura 8
Cicatrización completa tras 28 días de tratamiento: almohadillas de patas normales
(se reanuda la capacidad normal de andar en pocos días)



Pretratamiento



28 días después del tratamiento

Figura 8A