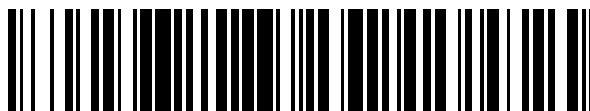


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 423**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09766158 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2303875**

54 Título: **Composiciones con y procedimiento para pirido[2,3-D]pirimidinas sustituidas con metilmorfolina**

30 Prioridad:

20.06.2008 US 74188

13.02.2009 US 152350

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

19.03.2013

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

**BLADE, HELEN;
CHURCHILL, GWYDION, HUW;
CURRIE, ANGELA, CHARLOTTE;
DOBSON, BENJAMIN, CHARLES;
HYNES, PETER, SAMUEL;
KENWORTHY, MARTIN, NEAL;
POWELL, LYN y
RAW, STEVEN, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 398 423 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

Composiciones con y procedimiento para pirido[2,3-D]pirimidinas sustituidas con metilmorfolina

- 5 La presente invención se refiere a procesos útiles en la preparación de ciertos compuestos pirido-pirimidina, que actúan como inhibidores de la quinasa mTOR y a sus formas salinas.

Antecedentes

- 10 La activación del factor de crecimiento/mitogénico de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT conduce en última instancia al regulador del control del ciclo celular clave y del crecimiento mTOR, el objetivo de la rapamicina en los mamíferos (denominada también FRAP (FKBP12 y proteína asociada a rapamicina), RAFT1 (objetivo 1 de rapamicina y FKBP12), RAPT1 (objetivo 1 de rapamicina) – todos derivados de la interacción con la proteína de unión a FK-506, FKBP12, y SEP (proteína efectora sirolimus)). La mTOR es una serina/treonina quinasa de los mamíferos de aproximadamente 289 kDa de tamaño y es una de las quinasas TOR eucarióticas conservadas en la evolución (ref. 1-4). La proteína mTOR es un miembro de la familia de proteínas quinasas semejantes a PI3-quinasa (PIKK) debido a su homología C-terminal (dominio catalítico) con PI3-quinasa y los otros miembros de la familia, por ej. las ADN-PKc (proteínas quinasas dependientes de ADN), ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutado). Además de un dominio catalítico en el C-terminal, mTOR contiene un dominio de unión al complejo FKBP12/rapamicina (FRB). En el extremo N-terminal se encuentran hasta 20 motivos HEAT (Huntingtin, EF3, subunidad reguladora alfa PP2A y TOR) en tanto que más hacia C-terminal hay un dominio FAT (FRAP-ATM-TRRAP) y en el extremo C-terminal de la proteína se encuentra otro dominio FAT (FAT-C) (ref. 5, 6).

- 25 TOR ha sido identificada como un regulador central tanto del crecimiento (tamaño) como de la proliferación celular, que se rige en parte por la iniciación de la traducción. La fosforilación dependiente de TOR de la quinasa S6 (S6K1) permite la traducción de las proteínas ribosomales implicadas en la evolución del ciclo celular (ref. 7-9). La traducción dependiente de Cap es regulada por la fosforilación de la proteína 1 de unión al factor eucariótico 4E de iniciación de la traducción (eIF4E) (4E-BP1 (PHAS-1)). Esta modificación evita que PHAS-1 se una a eIF4E, permitiendo así la formación de un complejo de traducción eIF4F activo (reseñado en las ref. 10, 11, 12). La activación de estos elementos de señalización es dependiente de insulina, otros factores de crecimiento y nutrientes lo que sugiere un papel de cuidador para mTOR en el control de la evolución del ciclo celular sólo en condiciones ambientales favorables. La cascada de señalización PI3K/AKT se encuentra corriente arriba de mTOR y se ha demostrado que ésta está desregulada en ciertos tipos de cáncer y produce la activación independiente del factor de crecimiento, por ejemplo, en células con deficiencia de PTEN. mTOR se encuentra en el eje de control de esta vía y los inhibidores de esta quinasa (por ej. sirolimus (rapamicina o RapamuneTM) y everolimus (RAD001 o CerticanTM)) ya han sido aprobados para inmunosupresión y stents de elución de fármacos (reseñado en las ref. 13, 14), y en la actualidad son objeto de un particular interés como nuevos agentes para el tratamiento del cáncer.

- 40 El crecimiento de las células tumorales se produce por la desregulación de los mecanismos normales de control del crecimiento como la pérdida de la o las funciones del supresor tumoral. Uno de tales supresores tumorales es la fosfatasa y homóloga de la tensina eliminada del cromosoma ten (PTEN). Se ha demostrado que este gen, también conocido como gen mutado en cánceres múltiples avanzados (MMAC), tiene un papel significativo en la detención del ciclo celular y es el supresor tumoral que más ha mutado después de p53. Hasta el 30% de los glioblastomas y cánceres de endometrio y próstata tienen mutaciones somáticas o deleciones de este locus (ref. 15, 16).

- 45 PI3K convierte fosfatidilinositol 4,5, bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3,4,5, trifosfato (PIP3) en tanto PTEN es responsable de la eliminación de 3' fosfato de PIP3 para producir PIP2. PI3-K y PTEN actúan de modo de mantener un nivel apropiado de PIP3 que recluta y por lo tanto activa a AKT (también conocida como PKB) y a la cascada de señalización corriente abajo que entonces se inicia. En ausencia de PTEN, hay una regulación inapropiada de esta cascada, AKT se torna efectivamente constitutivamente activada y se desregula el crecimiento celular. Un mecanismo alternativo para la desregulación de este proceso de señalización celular es la reciente identificación de una forma mutante de la isoforma de PI3K, p110alfa (ref. 17). Se cree que la mayor actividad aparente de este mutante provoca un aumento en la producción de PIP3, presumiblemente en exceso de lo que la función de PTEN puede contrarrestar. El aumento de la señalización de PI3K, causa un aumento en la señalización de mTOR y en consecuencia, de sus activadores corriente abajo.

- 50 Además de la evidencia que vincula a mTOR con la regulación del ciclo celular (de G1 a la fase S) y de que la inhibición de mTOR provoca la inhibición de estos sucesos reguladores se ha demostrado que el descenso regulado de la actividad de mTOR produce la inhibición del crecimiento celular (reseñado en las ref. 7, 18, 19). El inhibidor conocido de mTOR, rapamicina, inhibe potentemente la proliferación o el crecimiento de células derivadas de varios tipos de tejido como el músculo liso, los linfocitos T así como células derivadas de diversos tipos tumorales inclusive rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, glioblastoma y meduloblastoma, carcinoma pulmonar microcítico, osteosarcoma, carcinoma pancreático y carcinoma de mama y próstata (reseñado en la ref. 20). La rapamicina ha sido aprobada y se usa clínicamente como inmunosupresor, es exitosa en la prevención del rechazo de órganos y tiene menos efectos colaterales que otras terapias previas (ref. 20, 21). La inhibición de mTOR por la rapamicina y sus análogos (RAD001,

CCI-779) es causada por la interacción previa del fármaco con la proteína de unión a FK506, FKBP12. Posteriormente, el complejo de FKBP12/rapamicina se une al dominio FRB de mTOR e inhibe la señalización corriente abajo de mTOR.

5 Los inhibidores potentes pero no específicos de PI3K, LY294002 y wortmanina, también han demostrado inhibir la función quinasa de mTOR pero actúan dirigiéndose al dominio catalítico de la proteína (ref. 21). Además de la inhibición de la función de mTOR mediante moléculas pequeñas dirigidas al dominio quinasa, se ha demostrado que la mTOR quinasa inactiva (kinase-dead) no puede transmitir las señales de activación corriente arriba a los efectores corriente abajo de mTOR, PHAS-1 o quinasa p70S6 (ref. 22). También se ha demostrado que no todas las funciones de mTOR son sensibles a la rapamicina y esto puede estar relacionado con la observación de que la rapamicina antes que inhibir la actividad de mTOR *per se* más bien altera el perfil de su sustrato (ref. 23). El análisis de las interacciones de mTOR con otros factores celulares ha revelado que además del complejo mTOR-Raptor, también hay un complejo mTOR-Rictor que representa una actividad de mTOR (B) no sensible a la rapamicina (Sarbasov *et al.* Current Biology (2004) 14, 1.296-1.302). Esta actividad probablemente explica la discrepancia entre la mTOR quinasa inactiva y la alteración de la señalización de mTOR por la rapamicina y sus derivados. La discrepancia también identifica la posibilidad de una ventaja terapéutica al inhibir directamente la actividad catalítica de mTOR. Se ha sugerido que un inhibidor catalítico de mTOR puede ser un antagonista más eficaz de la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas y que la rapamicina puede ser más útil en combinación con agentes que puedan compensar su incapacidad para romper completamente la vía de señalización (Choo and Blenis, Cancer Cell (2006) 9, 77-79; Hay, Cancer Cell (2005) 8, 179-183). Por consiguiente, se propone que un inhibidor dirigido al dominio quinasa de mTOR puede ser un inhibidor más eficaz de mTOR.

Además de la capacidad de la rapamicina para inducir la inhibición del crecimiento (citostasis) por sí misma, se ha demostrado que la rapamicina y sus derivados potencian la citotoxicidad de varios quimioterápicos inclusive cisplatino, camptotecina y doxorubicina (reseñado en la ref. 20). También se ha observado que la potenciación de la radiación ionizante indujo la muerte celular a continuación de la inhibición de mTOR (ref. 24). Las pruebas experimentales y clínicas han demostrado que los análogos de la rapamicina han dado pruebas de ser eficaces en el tratamiento del cáncer ya sea solos o en combinación con otras terapias (consulte las ref. 10, 18, 20). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de la quinasa mTOR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos como los carcinomas y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de la quinasa mTOR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer de conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de tejido gastrointestinal, de esófago, de ovario, de páncreas, de piel, de testículo, de tiroides, de útero, de cuello de útero y vulva, y de leucemias (incluso LAL y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

En particular se ha identificado que el carcinoma de células renales es sensible al derivado de la rapamicina CCI-779, que produce una pérdida de la expresión de VHL (Thomas *et al.* Nature Medicine (2006) 12, 122-127). Los tumores que han perdido el supresor tumoral de la leucemia promielocítica (LPM), también han demostrado ser sensibles a la inhibición de mTOR por la rapamicina como consecuencia de la ruptura de la regulación de la vía de señalización de mTOR (Bernadi, Nature (2006) 442, 779-785) y el uso de un inhibidor de la quinasa mTOR en estas enfermedades debería tener valor terapéutico. Estos últimos ejemplos además de los de deficiencia de PTEN o mutación de PI3K indican dónde un método dirigido al uso de inhibidores de mTOR puede probar ser particularmente eficaz debido a un perfil genético subyacente, pero no se considera que sean los objetivos exclusivos.

Estudios recientes revelaron un papel de la quinasa mTOR en otras enfermedades (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets (2004) 8, 551-564). La rapamicina ha demostrado ser un potente inmunosupresor mediante la inhibición de la proliferación inducida por antígeno de los linfocitos T, los linfocitos B y la producción de anticuerpos (Sehgal, Transplantation Proceedings (2003) 35, 7S-14S) y por lo tanto los inhibidores de la quinasa mTOR pueden ser también inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad quinasa de mTOR también puede ser útil en la prevención de reestenosis, que es el control de la proliferación no deseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de stents en el tratamiento de enfermedades vasculares (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine (2002) 346, 1.773-1.780). Además, el análogo de la rapamicina, everolimus, puede reducir la gravedad y la incidencia de vasculopatías del aoinjerto cardíaco (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine (2003) 349, 847-858). Se ha asociado un aumento de la actividad de la quinasa mTOR con hipertrofia cardíaca, que es un factor de riesgo grave de importancia clínica de insuficiencia cardíaca y es consecuencia de un aumento del tamaño celular de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology (2005) 16, 29-37). Por lo tanto se espera que los inhibidores de la quinasa mTOR sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades además del cáncer.

La mayor parte de la farmacología de mTOR hasta la fecha se ha enfocado en la inhibición de mTOR por la rapamicina o sus análogos. Sin embargo, como se indicó antes, los únicos agentes distintos de la rapamicina que se ha informado que inhiben la actividad de mTOR a través de un mecanismo que apunta al dominio quinasa, son la molécula pequeña LY294002 y el producto natural wortmanina (ref. 21).

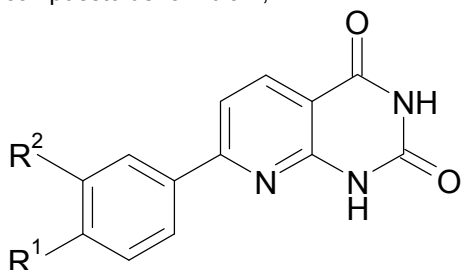
Algunos inhibidores de mTOR han sido descritos en WO2007/060404, WO2008/023161 y WO2009/050506. Existe la necesidad de procesos y productos intermedios que sean útiles en la preparación de determinados derivados pirido-

pirimidina, que actúen como inhibidores de la quinasa mTOR, y también de formulaciones, particularmente en forma de comprimidos para usar en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de afecciones.

Resumen de la invención

5

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se estipula un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1,



donde

10

R¹ es hidrógeno u OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

15

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbociclilC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterociclilC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo,

C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi,

20

C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi,

25

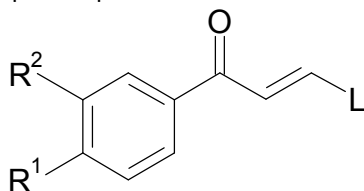
C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y

30

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo,

35

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2



donde

40

R¹ es hidrógeno u OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

45

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbociclilC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterociclilC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo,

C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi,

50

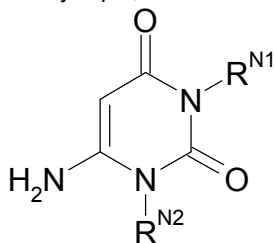
C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋

6alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;
 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y
 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y
 L es un grupo saliente, con un equivalente de uracilo sustituido en la posición 6.

En una realización L es un grupo saliente seleccionado entre NR^aR^b, OR^c, SR^d y halógeno, y donde R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbocicilo, un carbocicililC₁₋₆alquilo, un heterocicilo y un heterocicililC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo.

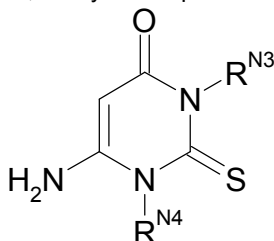
En una realización el equivalente de uracilo sustituido en la posición 6 es un 6-aminouracilo o 6-aminotiouracilo o sus derivados.

Por ejemplo, 6-aminouracilo, y sus derivados, incluyen compuestos de fórmula



donde R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo.

Por ejemplo, 6-aminotiouracilo, y sus derivados, incluyen compuestos de fórmula



donde R^{N3} y R^{N4} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo.

Cuando se emplea un derivado de 6-aminotiouracilo o 6-aminouracilo cualquier grupo protector puede ser opcionalmente eliminado en un paso posterior para dar un compuesto de fórmula 1.

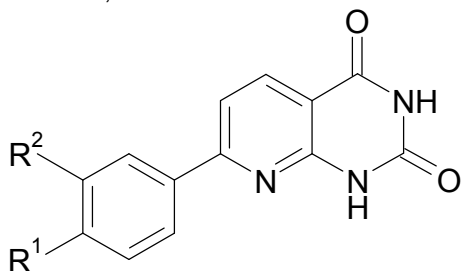
5 En otra realización el equivalente de uracilo sustituido en la posición 6 puede resultar de la reacción entre amoníaco y un uracilo sustituido en la posición 6, donde el sustituyente sea un grupo C₁₋₆alcoxi, un carbociclioxi, un carbocicliC₁₋₆alquiloxi, C₁₋₆alquiltio, un carbocicliitio o un carbocicliC₁₋₆alquiltio.

10 En una realización, el proceso se puede llevar a cabo en presencia de un solvente, por ejemplo solventes polares miscibles con agua como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o sulfolano.

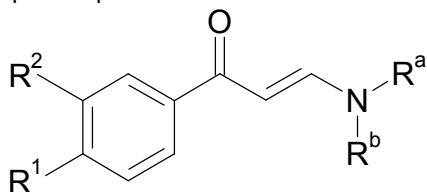
En otra realización, el proceso de la presente invención se puede llevar a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como el ácido acético.

15 En otra realización, el compuesto de fórmula 1 se aísla como la sal de potasio mediante reacción con una base potásica, como carbonato potásico o hidróxido de potasio. En otra realización, la sal de potasio se precipita y se recoge, por ejemplo, por filtración. El compuesto de fórmula 1 puede ser regenerado luego a partir de la sal de potasio por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido cítrico.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1,



25 donde
 R¹ es hidrógeno u OR³;
 R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;
 R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo; y
 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a



35 donde
 R¹ es hidrógeno u OR³;
 R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;
 R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo; y
 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbocicliC₁₋₆alquilo, un heterocicliC₁₋₆alquilo y un heterocicliC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋

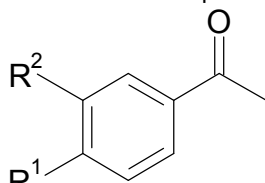
6alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, o

5 R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonyl, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, con 6-aminouracilo.

15 En una realización, el compuesto de fórmula 2 se agrega a una mezcla de 6-aminouracilo y un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como el ácido acético.

20 En otra realización, el compuesto de fórmula 1 se aísla como la sal de potasio mediante reacción con una base potásica, como carbonato potásico o hidróxido de potasio. En otra realización, la sal de potasio se precipita y se recoge, por ejemplo, por filtración. El compuesto de fórmula 1 puede ser regenerado luego a partir de la sal de potasio por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido cítrico.

Un compuesto de fórmula 2 donde L es un grupo saliente seleccionado entre NR^aR^b y OR^c se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 3



25 donde
R¹ es hidrógeno u OR³;
R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;
R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
30 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbocicliloC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterocicliloC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo,
35 C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonyl, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;
40 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonyl, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, y
45 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonyl, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, con un derivado aminometileno un derivado ortoformiato.

55 En una realización el derivado de aminometileno está sustituido con alcoxi bis(amino)metano como el reactivo de Bredereck (t-butoxi bis(dimetilamino)metano).

En otra realización el derivado de aminometileno está sustituido con formamida acetal, por ejemplo una dimetilformamida dialquilacetal como dimetilformamida dimetilacetal.

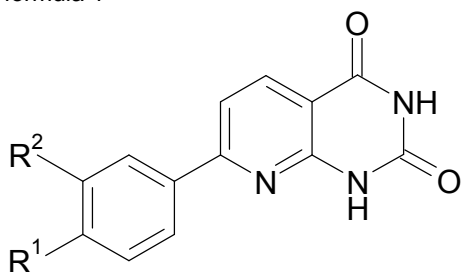
5 La reacción de un compuesto de fórmula 3 con un derivado de aminometileno se puede llevar a cabo en presencia de un solvente, por ejemplo un solvente polar aprótico como N-metilpirrolidona o dimetilformamida, o en mezclas de un solvente polar aprótico y solventes no polares, por ejemplo solventes aromáticos como tolueno.

En una realización el ortoformiato es ortoformiato de trimetilo.

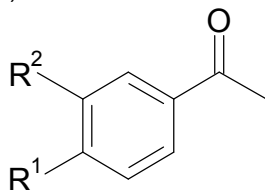
10 Un compuesto de fórmula 2 donde L es un grupo saliente seleccionado entre SR^d y halógeno se puede preparar a partir de la correspondiente acetona fenil acetilénica mediante por ejemplo hidrohalogenación, o por reacción con tioles. (consulte Yakahiko Nishio et. al., J.C.S Perkin I, 1981, 934-938; Jose Juan Conde et. al., Tetrahedron Letters 2000 (41) 4.709-4.711; o Shengming Ma et al., J.Org.Chem. 1992 (57) 709-713).

15 Los compuestos de fórmula 3 se pueden preparar mediante métodos publicados.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso de preparación de un compuesto de fórmula 1



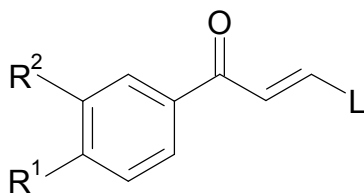
20 que comprende
i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



donde

25 R¹ es hidrógeno u OR³;
R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;
R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
30 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbociclilC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterociclilC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;
35 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;
40 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,
45 C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,
50

con un derivado de aminometileno para dar un compuesto de fórmula 2



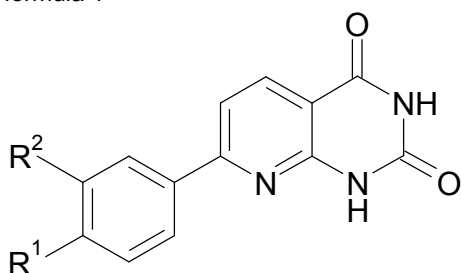
donde

- 5 R^1 es hidrógeno u OR^3 ;
 R^2 es CH_2OR^4 , CN , CO_2R^5 o $CONR^6R^7$;
 R^3 es un grupo C_{1-4} alquilo;
 R^4 es un grupo $-COR^8$ donde R^8 es un grupo C_{3-6} alquilo secundario o un grupo C_{4-6} alquilo terciario;
 R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo, un carbociclilo, un carbociclilo C_{1-4} alquilo, un heterociclilo o heterociclilo C_{1-4} alquilo que está
10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C_{1-6} alquilo,
 C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxilo C_{1-6} alquilo, hidroxilo C_{1-6} alcoxi,
 C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6}
15 alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6}
alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino,
 C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo;
 R^6 es hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes
seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxilo C_{1-6}
20 alquilo, hidroxilo C_{1-6} alcoxi,
 C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6}
alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6}
alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino,
 C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo; y
25 R^7 es un grupo C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre
halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxilo C_{1-6} alquilo, hidroxilo C_{1-6} alcoxi,
 C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo,
(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo,
 C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}
30 alquil)sulfamoilo,
 C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo; y
L es un grupo saliente,

y

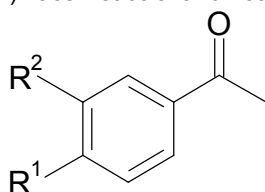
- ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un equivalente de uracilo sustituido en la posición 6 para dar un
35 compuesto de fórmula 1.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso de preparación de un compuesto de
fórmula 1



que comprende

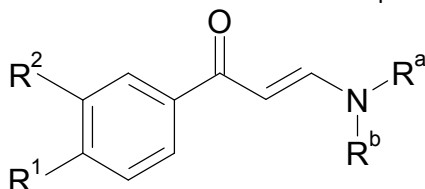
- 40 i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



donde

- R^1 es hidrógeno u OR^3 ;
 R^2 es CH_2OR^4 , CN , CO_2R^5 o $CONR^6R^7$;

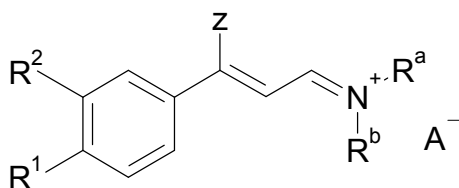
R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 5 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo; y
 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo
 con un derivado de aminometileno para dar un compuesto de fórmula 2a



donde

- 10 R¹ es hidrógeno u OR³;
 R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;
 R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;
 15 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo;
 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo; y
 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbociclilo, un carbocicliilC₁₋₆alquilo, un heterociclilo y un heterocicliilC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente
 20 sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, o
 25 R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,
 30 y
 35 ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a con 6-aminouracilo para dar un compuesto de fórmula 1.

Los compuestos de fórmula 2a se pueden hacer reaccionar con ciertos agentes halogenantes o reactivos que atrapan enolatos para dar un compuesto de fórmula 2b

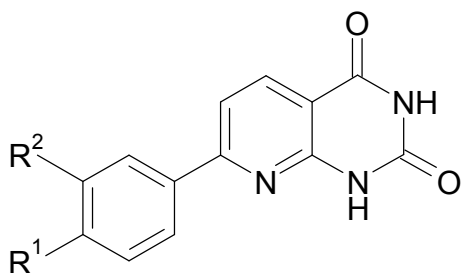


- 40 donde
 Z es halógeno o OSO₂R⁹, donde R⁹ es perfluoroC₁₋₄alquilo, y
 A⁻ es un contraión, como PF₆⁻.

Los ejemplos de agentes halogenantes incluyen oxiclórico de fósforo.

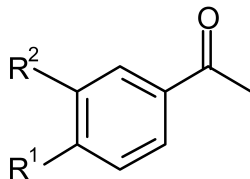
- 45 Los ejemplos de agentes que atrapan enolatos incluyen cloruro de trifluorometanosulfonilo.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso de preparación de un compuesto de fórmula 1



que comprende

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



5

donde

R¹ es hidrógeno u OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

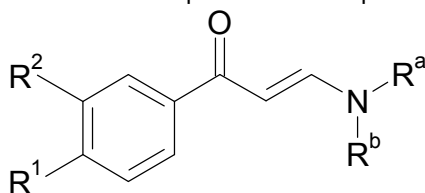
10 R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo; y

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo

15 con un derivado de aminometileno para dar un compuesto de fórmula 2a



donde

R¹ es hidrógeno u OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

20 R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

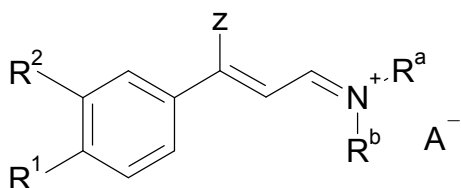
R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo;

25 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbociclilo, un carbociclilC₁₋₆alquilo, un heterociclilo y un heterociclilC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, o

30 R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,

40 ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a con un agente halogenante o un agente que atrapa enolatos para dar un compuesto de fórmula 2b



donde

Z es halógeno o OSO_2R^9 , donde R^9 es perfluoro C_{1-4} alquilo, y

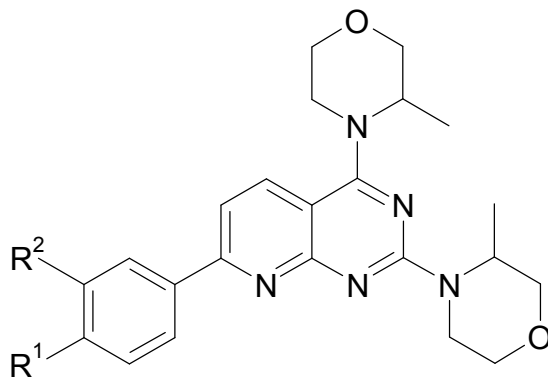
A^- es un contraión, como PF_6^-

y

ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2b con un 6-aminouracilo para dar un compuesto de fórmula 1.

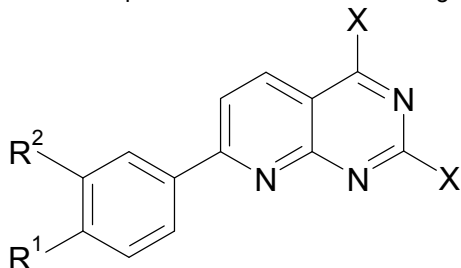
Los compuestos de fórmula 1 pueden ser útiles en la preparación de inhibidores de la quinasa mTOR, por ejemplo los inhibidores de la quinasa mTOR descritos en WO2007/060404 y WO2008/023161.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso para la preparación de un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5



que comprende

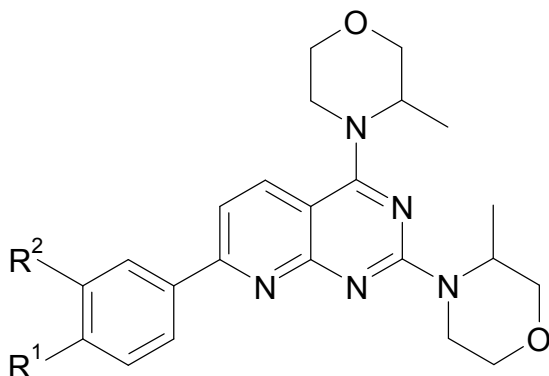
- (i) preparar un compuesto de fórmula 1 mediante uno o más de los procesos descritos precedentemente,
 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula 4



donde X es un halógeno,

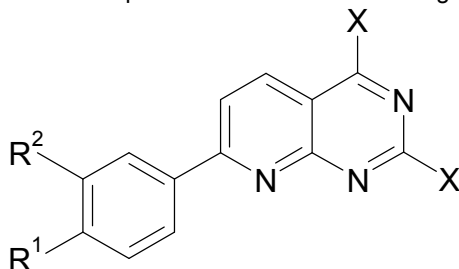
- (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina,
 (iv) y opcionalmente eliminar los grupos protectores para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5.

En otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso para la preparación de un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5



que comprende

- (v) preparar un compuesto de fórmula 1 mediante uno o más de los procesos descritos precedentemente,
- (vi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula 4



5 donde X es un halógeno,

- (vii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina,
- (viii) opcionalmente eliminar los grupos protectores para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5,
- (ix) y opcionalmente aislar el compuesto de fórmula 5 como una sal.

10 Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo de los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generar mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados antes, y como tales están inclusive en el aspecto del proceso de la invención. Por ejemplo los compuestos de fórmula 5 se pueden convertir en otros compuestos de fórmula 5 mediante reacciones de sustitución aromática estándar o mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, hidrólisis de ésteres, esterificación, amidación y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el área química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de las modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; hidrólisis de un éster para dar un alcohol o ácido; reducción de un éster para dar un alcohol mediante, por ejemplo, el uso de hidruros metálicos como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; y reducción de un nitrilo para dar un alcohol mediante, por ejemplo, llevar a cabo primero la reducción del nitrilo a una imina usando hidruros metálicos, como hidruro de diisobutilaluminio, seguido de hidrólisis de la imina para dar un aldehído y reducción del aldehído usando hidruros metálicos, como borohidruro de sodio.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario o deseable proteger todos los grupos sensibles de los compuestos. Los casos en que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección, son conocidos por los expertos en la materia. Se pueden usar los grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (por ilustración consulte T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo pueden ser eliminados por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Como alternativa, un grupo acilo como un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amina primaria es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser eliminado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como pivaloilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo

hidróxido de sodio o de litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador como paladio sobre carbón.

5 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *tert*-butilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

10 Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el área química.

En otra realización, el compuesto de fórmula 5 se puede aislar como una sal.

15 Las sales para usar en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción del compuesto de fórmula 5 y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición de ácido del compuesto de fórmula 5, según se definen aquí, donde el compuesto de fórmula 5 es suficientemente básico como para formar dichas sales, y sales básicas del compuesto de fórmula 5, según se definen aquí, donde el compuesto de fórmula 5 es suficientemente ácido como para formar dichas sales.

20 En una realización el compuesto de fórmula 5 se aísla como una sal de fosfato, sulfato, sulfato ácido, malato, citrato, tartrato o fumarato.

25 En una realización el compuesto de fórmula 5 se aísla como una sal de difosfato, D-tartrato o fumarato.

En otra realización el compuesto de fórmula 5 se aísla como una sal de fumarato.

30 Muchos de los productos intermedios definidos aquí son nuevos y se proporcionan como otra característica de la invención.

35 En esta especificación el término genérico "C_{p-q}alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal (es decir, *n*-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "*tert*-butilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada.

La expresión "C_{p-q}alquilo secundario" indica grupos alquilo de cadena ramificada, donde la ramificación es en el átomo de carbono alfa, por ejemplo "C₃₋₄alquilo secundario".

40 El prefijo C_{p-q} en C_{p-q}alquilo y otros términos (donde p y q son enteros) indica el rango de átomos de carbono que está presente en el grupo, por ejemplo C₁₋₄alquilo incluye C₁alquilo (metilo), C₂alquilo (etilo), C₃alquilo (propilo como *n*-propilo e isopropilo) y C₄alquilo (*n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo).

45 El término C_{p-q}alcoxi comprende grupos -O-C_{p-q}alquilo.

El término C_{p-q}alcanoilo comprende grupos -C(O)alquilo.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

50 "Carbociclilo" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene entre 3 y 14 átomos en el anillo, donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O. "Carbociclilo" incluye "arilo", "C_{p-q}cicloalquilo" y "C_{p-q}cicloalquenilo".

55 "Arilo" es un anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico.

"C_{p-q}cicloalquenilo" es un anillo carbocíclico insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene al menos 1 enlace C=C y donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O.

60 "C_{p-q}cicloalquilo" es un anillo carbocíclico saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O.

65 "Heterociclilo" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene entre 3 y 14 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O. "Heterociclilo" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

“Heteroarilo” es un heterociclilo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene particularmente 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno donde un nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado.

“Cicloheteroalquenilo” es un anillo heterociclilo insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene particularmente entre 5 y 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O.

“Cicloheteroalquilo” es un anillo heterocíclico saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene particularmente de 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH₂ del anillo puede estar reemplazado con un grupo C=O.

Esta especificación puede hacer uso de términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que aquí se describa algo diferente, dichos términos deben ser interpretados como se sobrentienden en el área. Por ejemplo, carbocicliiC_{p-q}alquilo comprende C_{p-q}alquilo sustituido con carbociclilo, heterocicliiC_{p-q}alquilo comprende C_{p-q}alquilo sustituido con heterociclilo, y bis(C_{p-q}alquil)amino comprende amino sustituido con 2 grupos C_{p-q}alquilo que pueden ser iguales o diferentes.

HaloC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo como haloC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

HidroxiC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes hidroxilo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxilo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen hidroxilo como hidroxiiC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxilo.

C_{p-q}alcoxiC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes C_{p-q}alcoxi y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes C_{p-q}alcoxi. De manera similar otros términos genéricos que contienen C_{p-q}alcoxi como C_{p-q}alcoxiC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más sustituyentes C_{p-q}alcoxi y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes C_{p-q}alcoxi.

Cuando los sustituyentes opcionales se eligen entre “1 ó 2”, entre “1, 2 ó 3” o entre “1, 2, 3 ó 4” grupos o sustituyentes se debe comprender que esta definición incluye todos los sustituyentes elegidos de uno de los grupos especificados, es decir todos los sustituyentes elegidos iguales o todos los sustituyentes elegidos de dos o más de los grupos especificados, es decir sustituyentes que no son iguales.

Los compuestos de la presente invención fueron denominados con ayuda del programa informático (ACD/Name versión 9.0).

Los valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente para tales grupos incluyen:

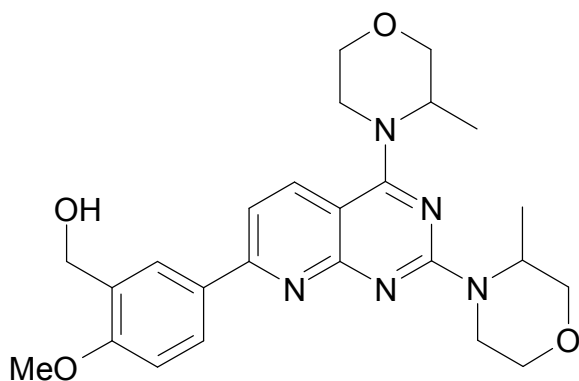
| | |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| para C ₁₋₄ alquilo: | metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y <i>tert</i> -butilo; |
| para C ₁₋₆ alquilo: | C ₁₋₄ alquilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo; |
| para C ₃₋₆ Cicloalquilo: | ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; |
| para C ₃₋₆ CicloalquilC ₁₋₄ alquilo: | ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo; |
| para arilo: | fenilo y naftilo; |
| para arilC ₁₋₄ alquilo: | bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo; |
| para carbociclilo: | arilo, ciclohexenilo y C ₃₋₆ cicloalquilo; |
| para halo: | fluoro, cloro, bromo y yodo; |
| para halógeno: | flúor, cloro, bromo y yodo; |
| para C ₁₋₄ alcoxi: | metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi; |
| para C ₁₋₆ alcoxi: | C ₁₋₄ alcoxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi; |
| para C ₁₋₆ alcanoilo: | acetilo, propanoilo y 2-metilpropanoilo; |
| para heteroarilo: | piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y benzotienilo; |
| para heteroarilC ₁₋₄ alquilo: | pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo; |
| para heterociclilo: | heteroarilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidino, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, dihidro-2H-piranilo y tetrahydrofuranilo. |

Se debe tener en cuenta que los ejemplos proporcionados para los términos usados en la descripción no son limitantes.

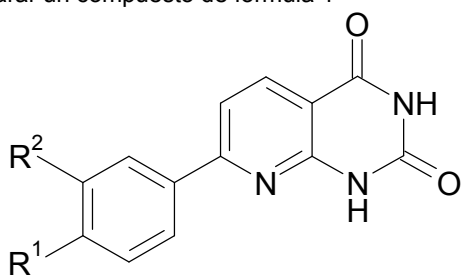
5 Los valores particulares de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , L y X son los siguientes. Dichos valores se pueden usar cuando corresponda, en relación con cualquier aspecto de la invención, o una de sus partes, y con cualquiera de las definiciones reivindicaciones o realizaciones definidas aquí.

- 10 R^1
En un aspecto de la invención R^1 es hidrógeno o metilo.
- 10 R^2
En un aspecto de la invención R^2 es $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CO}_2\text{NHCH}_3$
- 10 R^3
En un aspecto de la invención R^3 es metilo.
- 15 R^4
En un aspecto de la invención R^4 es $-\text{COR}^8$ donde R^8 es C_{4-6} alquilo terciario.
En un aspecto de la invención R^4 es $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$.
- 15 R^5
En un aspecto de la invención R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo, fenilo o bencilo.
En un aspecto de la invención R^5 es metilo.
- 20 R^6
En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.
En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o metilo.
En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno.
- 25 R^7
En un aspecto de la invención R^7 es C_{1-4} alquilo.
En un aspecto de la invención R^7 es metilo.
- 25 R^8
En un aspecto de la invención R^8 es C_{4-6} alquilo terciario.
En un aspecto de la invención R^8 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
- 30 R^9
En un aspecto de la invención R^9 es $-\text{CF}_3$.
- 30 R^a
En un aspecto de la invención R^a es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.
En otro aspecto de la invención R^a es hidrógeno o metilo.
En otro aspecto de la invención R^a es metilo.
- 35 R^b
En un aspecto de la invención R^b es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.
En otro aspecto de la invención R^b es hidrógeno o metilo.
En otro aspecto de la invención R^b es metilo.
- 40 R^c
En un aspecto de la invención R^c se selecciona entre
- 40 R^d
En un aspecto de la invención R^d se selecciona entre
- 45 R^a y R^b
En un aspecto de la invención sólo uno de R^a y R^b es hidrógeno.
En otro aspecto de la invención R^a es hidrógeno y R^b es C_{1-4} alquilo.
En otro aspecto de la invención R^a es hidrógeno y R^b es metilo.
En otro aspecto de la invención R^a y R^b son C_{1-4} alquilo.
En otro aspecto de la invención R^a y R^b es metilo.
- 50 L
En un aspecto de la invención L es NR^aR^b .
En un aspecto de la invención L es NMe_2 .
- 55 X
En un aspecto de la invención X es cloro o bromo.
En otro aspecto de la invención X es cloro.
- 60 Z
En un aspecto de la invención Z es cloro o $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.
En otro aspecto de la invención Z es cloro.
En otro aspecto de la invención Z es $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

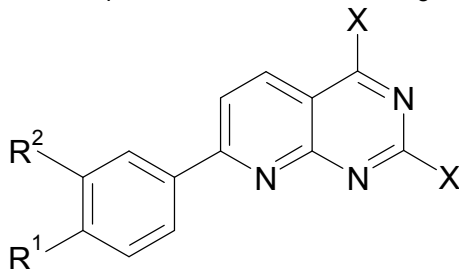
Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un proceso para la preparación de un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5a



, o una de sus sales, que comprende
(i) preparar un compuesto de fórmula 1



5 donde
R¹ es OCH₃;
R² es CH₂OCOC(CH₃)₃ o CO₂CH₃;
mediante uno o más de los procesos descritos precedentemente,
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula 4



10 donde X es un halógeno,
(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina, y
(iv) o bien
15 cuando R² es CH₂OCOC(CH₃)₃ hidrolizar este grupo protector éster para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 4a
o
cuando R² es CO₂CH₃ reducir este grupo éster para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5a, y
(v) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula 5a en una sal.

20 En una realización los procesos descritos aquí se pueden usar para preparar una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol.

Un compuesto particular de fórmula 5a es (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol.

25 El principio activo o la composición farmacéutica que contiene el principio activo se puede administrar a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémicamente, periféricamente o en el sitio de acción deseado, incluso, pero no exclusivamente, las vías oral (por ejemplo por ingestión); tópica (incluso, por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo mediante terapia de inhalación o insuflación usando por ejemplo un aerosol, por ejemplo a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, por inyección, incluso subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de una formulación de liberación sostenida (depot), por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

35

Si bien es posible administrar sólo el principio activo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo una formulación) que contenga al menos un principio activo, según se definió antes, junto con uno o más portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, tampones, estabilizantes, conservantes o lubricantes farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos por los expertos en el área y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) se pueden presentar como unidades discretas por ejemplo cápsulas, obleas o comprimidos, cada una con una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como un bolo; mezclado con azúcar o jarabe; o como una pasta.

El principio activo se puede administrar en forma de un comprimido. Un comprimido se puede elaborar por medios convencionales, por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del principio activo fluyendo libremente por ejemplo como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, goma tragacanto e hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina y fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente los comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se pueden formular de modo de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para obtener el perfil de liberación deseado. Opcionalmente los comprimidos se pueden proporcionar con un recubrimiento entérico, para lograr la liberación en partes del intestino en lugar de en el estómago.

En la actualidad hemos descubierto una nueva formulación que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a.

Un fármaco contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol.

Otra composición farmacéutica contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol y fosfato dicálcico.

Otra composición farmacéutica contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol y fosfato dicálcico, donde la relación en peso de manitol:fosfato dicálcico es entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:1. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y fosfato dicálcico es entre aproximadamente 7,5:1 y aproximadamente 3:1. En otra realización la relación en peso entre manitol y fosfato dicálcico es entre aproximadamente 7,5:1 y aproximadamente 5:1. Aún en otra realización la relación en peso entre manitol y fosfato dicálcico es entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:1. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y fosfato dicálcico es aproximadamente 2,35:1

Manitol se refiere al manitol según se describe en la Farmacopea Europea (PhEur). La composición de acuerdo con la invención puede usar cualquier manitol adecuado para usar en composiciones farmacéuticas como los comprimidos. En una realización el manitol tiene un tamaño de partícula promedio en el rango entre aproximadamente 25 y aproximadamente 180 μm , por ejemplo entre aproximadamente 50 y aproximadamente 170 μm , para comprimidos que contienen una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. En una realización particular el manitol tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 160 μm . Adecuadamente la densidad aparente (vertido) del manitol (antes de la incorporación en la composición) es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7 g/cm^3 y la densidad compactada es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9 g/cm^3 . Por ejemplo en una realización la densidad aparente (vertido) es de aproximadamente 0,66 g/cm^3 y la densidad compactada es de aproximadamente 0,85 g/cm^3 . En una realización el manitol está prácticamente exento de humedad previo a su incorporación en la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo contiene menos de 5, 2 ó 1% en peso de agua). En otra realización el manitol contiene de aproximadamente 0,1 a 0,5% en peso de agua antes de su incorporación en la composición, por ejemplo aproximadamente 0,2%. Manitol como se usa aquí también se puede referir al que se vende con el nombre comercial Pearlitol® (ex Roquette Freres S.A.). En una realización el manitol es Pearlitol® 160C.

Fosfato dicálcico se refiere al fosfato ácido de calcio anhidro, según se describe en la Farmacopea Europea (PhEur). La composición de acuerdo con la invención puede usar cualquier fosfato dicálcico adecuado para usar en composiciones farmacéuticas como los comprimidos. Adecuadamente la densidad aparente (vertido) del fosfato dicálcico (antes de su incorporación en la composición) es de aproximadamente 0,6 g/cm^3 a aproximadamente 1 g/cm^3 y la densidad compactada es de aproximadamente 1,25 g/cm^3 a aproximadamente 1,35 g/cm^3 . Por ejemplo en una realización la densidad compactada es de aproximadamente 1,28 g/cm^3 . En una realización el fosfato dicálcico está prácticamente exento de humedad previo a su incorporación en la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo contiene menos de 10, 5 ó 3% en peso de agua). En otra realización el fosfato dicálcico contiene de aproximadamente 0,3 a 2%

en peso de agua antes de su incorporación en la composición, por ejemplo aproximadamente 1%. Fosfato dicálcico como se usa aquí también se puede referir al fosfato dicálcico que se vende con el nombre comercial Calipharm (ex Innophos, Inc.). En una realización el fosfato dicálcico es Calipharm A[®].

5 Una composición farmacéutica contiene además uno o más desintegrantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un desintegrante. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Se puede usar cualquier calidad de L-HPC adecuada para formulación farmacéutica, por ejemplo LH-21 (Shin Etsu Chemical Co.).

10 Una composición farmacéutica contiene además uno o más aglutinantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolividona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP o Povidona) y alginato de sodio. Otra composición farmacéutica contiene además un aglutinante seleccionado entre lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolividona, gelatina, polivinilpirrolidona (Povidona) y alginato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además hidroxipropilcelulosa.

20 El lector con experiencia comprenderá que un componente de un comprimido puede tener más de una función. Por ejemplo la celulosa microcristalina podría actuar como un aglutinante y/o un desintegrante al igual que como un relleno.

25 Una composición farmacéutica contiene además uno o más lubricantes. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además estearato de magnesio.

30 Una composición farmacéutica contiene entre 2 y 50% en peso de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. Por ejemplo contiene entre 15 y 35% en peso de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. En una realización, la composición contiene 20 a 30% en peso de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. En particular contiene 23 a 27% en peso de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. Adecuadamente, la composición, como una cápsula o un comprimido, contiene 12,5 mg de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. En otro aspecto la composición, como una cápsula o un comprimido, contiene 25 mg de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a. En otro aspecto la composición, como una cápsula o un comprimido, contiene 125 mg de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a.

40 Otra composición farmacéutica contiene entre 50 y 95% en peso de relleno. En otro aspecto, la composición contiene entre 60 y 75% en peso de relleno. En particular, contiene entre 65 y 69% en peso de relleno.

45 En una composición farmacéutica, el relleno es manitol. En otro aspecto, el relleno es manitol y fosfato dicálcico. En una realización la composición contiene aproximadamente 35 a 60% en peso de manitol, por ejemplo aproximadamente 45 a 49% en peso. En otra realización la composición contiene aproximadamente 15 a 25% en peso de fosfato dicálcico, por ejemplo aproximadamente 18 a 22% en peso. En particular, la composición contiene 19,0 a 21,0% en peso de fosfato dicálcico. En otra realización la composición contiene entre aproximadamente 45 y 49% en peso de manitol y entre aproximadamente 18 y 22% en peso de fosfato dicálcico.

50 Otra composición farmacéutica contiene entre 1 y 10% en peso de desintegrante. En particular, contiene entre 6,5 y 7,5% en peso de desintegrante.

Otra composición farmacéutica contiene entre 0 y 5% en peso de aglutinante. En particular, no contiene aglutinante.

55 Típicamente, estarán presentes uno o más lubricantes en una cantidad entre 0,5 y 2,5% en peso, particularmente entre 0,75 y 2% en peso y especialmente entre 0,75 y 1,25% en peso.

Una composición farmacéutica contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso;
- manitol en una cantidad de 45 a 49% en peso (por ejemplo de 45,5 a 48,5% en peso); y
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso.

60 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso;
- manitol en una cantidad de 45 a 49% en peso (por ejemplo de 45,5 a 48,5% en peso);
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso;
- L-hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso; y

- uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

Otra composición farmacéutica contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso;
- manitol en una cantidad de 45 a 49% en peso (por ejemplo de 45,5 a 48,5% en peso);
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso,
- L-hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso; y
- estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

Otra composición farmacéutica contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso;
- manitol en una cantidad de 45 a 49% en peso (por ejemplo de 45,5 a 48,5% en peso);
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso,
- L-hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso; y
- uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso;
- manitol en una cantidad de 45 a 49% en peso (por ejemplo de 45,5 a 48,5% en peso);
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso,
- L-hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso; y
- estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

Como se comprenderá, cuando aquí se describen composiciones en términos de % en peso de los componentes de la composición, la suma de los % en peso de todos los componentes de la composición es 100%.

Una composición farmacéutica adicional, como la descrita aquí, se puede preparar por granulación húmeda. Los comprimidos descritos aquí se pueden preparar por granulación, en particular granulación húmeda.

En los métodos de compresión directa, la sustancia farmacéutica, un relleno compresible y otros ingredientes, si fuera necesario, se mezclan hasta formar una composición homogénea y luego se comprimen en una prensa en forma de comprimidos. Todos los materiales utilizados en un proceso de compresión directa deben ser cuidadosamente seleccionados con respecto a la distribución del tamaño de partícula, la densidad y la forma física para evitar la segregación durante el mezclado y para asegurar propiedades de flujo y compresión adecuadas.

Dichas propiedades también se pueden conferir por granulación, que es un proceso mediante el cual se hacen hacer adherir partículas primarias (polvos) para formar entidades multiparticulares más grandes denominadas gránulos. La granulación comienza normalmente después del mezclado inicial de los ingredientes en polvo de modo de lograr una distribución bastante uniforme de los ingredientes a través de la mezcla. Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos, métodos de granulación húmeda que utilizan un líquido para formar los gránulos y métodos de granulación seca que no lo utilizan.

La granulación húmeda implica la mezcla de los componentes que se van a granular como una mezcla seca (por ejemplo una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, diluyente(s), desintegrante(s) y opcionalmente un aglutinante). Después esta mezcla seca se amasa usando un líquido de granulación para formar los gránulos. Se agrega suficiente líquido de granulación a la mezcla seca para formar gránulos durante el proceso de granulación, por ejemplo se agrega de 10 a 50% en peso, adecuadamente de 15 a 25% en peso, de líquido de granulación a la mezcla seca durante la granulación. El líquido de granulación puede contener un solvente, que se puede eliminar por secado, y que no es tóxico. Sin embargo, adecuadamente, el líquido de granulación es agua. El líquido de granulación se puede usar sólo o con un agente de aglutinación (aglutinante) para asegurar la adhesión de las partículas en el estado seco. Los agentes de aglutinación se pueden agregar al sistema como una solución aglutinante (como parte de un líquido de granulación) o como un material seco mezclado con las partículas de polvo primarias (como parte de una mezcla seca). Adecuadamente, el líquido de granulación se agrega a la mezcla de polvo seca de manera de proporcionar un contenido de líquido sustancialmente uniforme en la mezcla, por ejemplo mediante pulverización del líquido sobre el polvo durante la granulación. Los granuladores húmedos son bien conocidos y se puede usar cualquier granulador adecuado para formar los gránulos húmedos. Existen tres tipos principales de granuladores húmedos, los granuladores de cizallamiento (como las mezcladoras planetarias), los granuladores mezcladores de alto cizallamiento (como Vector, Fielder, Collette Gral o Diosna) y los granuladores de lecho fluido (como Aeromatic o Glatt).

Después de la granulación húmeda la masa húmeda resultante se puede pasar a través de un tamiz grueso (por ejemplo malla de 9 mm) para eliminar todo los grumos grandes que se puedan haber formado durante la granulación. Los gránulos se secan hasta un contenido de humedad adecuado, típicamente menos de 2% en peso de agua, usando un método de secado adecuado, como secado en lecho fluido. Los gránulos resultantes se muelen después opcionalmente para obtener una distribución de tamaño de partícula más homogénea.

5 En los métodos de granulación seca, las partículas de polvo primarias se agregan bajo presión (o compactación). Existen dos procesos principales: se produce un comprimido grande (también conocido como pepita) con una prensa para comprimidos extras fuertes o las partículas de polvo se comprimen entre dos rodillos para producir una lámina o "cinta" de material (proceso conocido como compactación con rodillos). En ambos casos, el material compactado se muele usando una técnica de molido adecuada para producir material granular. Luego los gránulos se pueden comprimir en una prensa para comprimidos estándar para producir comprimidos.

10 Después de la granulación, los gránulos se pueden usar en una composición en cápsulas o comprimir para formar un comprimido. Adecuadamente, para formar un comprimido, los gránulos se pueden mezclar con un lubricante y después comprimir en forma de comprimidos. Después se puede aplicar un recubrimiento adecuado a los comprimidos según se describe aquí.

15 Otra composición farmacéutica, como la divulgada aquí, se puede preparar por un proceso de granulación húmeda, que es adecuada para administración oral.

Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico.

20 Los inventores de la presente encontraron que eran capaces de fabricar satisfactoriamente lotes de la composición preferida, usando manitol de calidad para compresión directa o manitol de calidad para granulación húmeda, mediante un proceso de granulación húmeda.

25 "El manitol de calidad para compresión directa", por ejemplo calidades de manitol Parreck™ M provistas por Merck Chemicals Ltd., se puede producir mediante un proceso de deshidratación por aspersion que provoca la cristalización del manitol en microestructuras similares a agujas al mismo tiempo que se agrupa para formar una macroestructura granular. El tamaño de partícula promedio adecuado del manitol de calidad para compresión directa es de aproximadamente 150 a 350 μm , por ejemplo de 200 a 300 μm . De manera adecuada, el manitol de calidad para compresión directa tiene una densidad aparente (vertido) (antes de su incorporación en la composición) de aproximadamente 0,4 a 0,5 g/cm^3 y la densidad compactada es de aproximadamente 0,55 g/cm^3 a aproximadamente 0,65 g/cm^3 . Los ejemplos de manitol de calidad para compresión directa preparado mediante deshidratación por aspersion incluyen Parreck™ M200, Parreck™ M300, Pearlitol™ SD200 o Mannogem™ EZ. En una realización de la invención el manitol es Parreck™ M200.

35 "El manitol de calidad para granulación húmeda" tiene generalmente una forma de partícula más granular que el manitol de calidad para compresión directa. Adecuadamente, el manitol de calidad para granulación húmeda tiene un tamaño de partícula promedio en el rango de aproximadamente 100 a 300 μm . Por ejemplo Pearlitol™ 160 C provisto por Roquette Freres S.A., comprende cristales cúbicos que tienen un diámetro medio de 160 micras.

40 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico, donde el manitol de calidad para compresión directa se usa en un proceso de granulación húmeda.

45 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico, donde el manitol de calidad para granulación húmeda se usa en un proceso de granulación húmeda.

Cuando la composición que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico se prepara mediante granulación húmeda, se usa particularmente manitol de calidad para granulación húmeda.

50 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa, opcionalmente un aglutinante y un lubricante.

55 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa, opcionalmente un aglutinante y estearato de magnesio.

60 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa, opcionalmente hidroxipropilcelulosa y un lubricante.

65 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa, opcionalmente hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

5 Otra composición farmacéutica se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa y opcionalmente un aglutinante.

10 Otra composición farmacéutica en comprimidos se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que comprende:

(i) la granulación húmeda de una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a, manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa y opcionalmente un aglutinante;

(ii) la mezcla de los gránulos resultantes con un lubricante; y

15 (iii) la compresión de la mezcla del paso (ii) en forma de comprimidos.

En estas composiciones se puede usar cualquier manitol, fosfato dicálcico, L-hidroxipropilcelulosa, aglutinante y lubricantes descritos aquí. En particular el manitol es un manitol de calidad para granulación húmeda como Pearlitol™ 160 C.

20 Una composición farmacéutica está en una forma farmacéutica sólida, como un comprimido o una cápsula. En otro aspecto la composición farmacéutica está en forma de comprimido. Aún en otro aspecto la composición está en forma de un comprimido diseñado para liberación inmediata. Adecuadamente, el comprimido de liberación inmediata se desintegrará rápidamente luego de su administración según se describe precedentemente. Por ejemplo, típicamente representada por tiempos de disolución in vitro de aproximadamente 2 a 20 minutos y típicamente de 10 a 15 minutos.

25 Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende mezclar una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y el manitol y el fosfato dicálcico y preparar la mezcla como una forma farmacéutica, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

30 En un proceso, después de mezclar la sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y manitol y fosfato dicálcico (y otros ingredientes opcionales, según sean necesarios, como un aglutinante y un desintegrante según se describe precedentemente) la mezcla se granula y se prepara como una forma farmacéutica adecuada. Los métodos de granulación adecuados son como el descrito precedentemente. Por ejemplo, la mezcla se puede granular en húmedo según se describe aquí. Cuando se usa un aglutinante en la composición, el aglutinante, como hidroxipropilcelulosa, se puede incorporar en la mezcla antes de la granulación como un polvo seco. Después de la granulación los gránulos se pueden secar y moler y, por ejemplo, comprimir en forma de comprimidos según se describe precedentemente. De manera adecuada, la composición se proporciona con un medio para proteger una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a de la degradación por la luz como se describe más adelante. Por ejemplo, cuando la composición esta en forma de un comprimido, el comprimido se provee de un recubrimiento de protección contra la luz, según se describe más adelante.

Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con la invención, comprende:

45 (i) mezclar una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y el manitol y el fosfato dicálcico;

(ii) granular la mezcla formada en el paso (i) para formar gránulos;

(iii) moler opcionalmente los gránulos;

(iv) mezclar los gránulos con un lubricante; y

(v) comprimir los gránulos en forma de un comprimido.

50 Se pueden incluir otros excipientes como un desintegrante y un aglutinante en la mezcla del paso (i) del proceso según se describe precedentemente y se ilustra en los ejemplos.

55 En particular el paso de granulación (ii) es una granulación húmeda según se describe precedentemente. Cuando el paso de granulación (ii) es una granulación húmeda, los gránulos se secan adecuadamente antes de la molienda (si se lleva a cabo) y la subsiguiente compresión en forma de comprimidos.

En otro proceso para la preparación de la composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata, el proceso comprende además el recubrimiento de los comprimidos del paso (v) con un recubrimiento de película.

60 La sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a existe en determinadas formas cristalinas. En particular, una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a está en la forma cristalina A.

En otra composición farmacéutica como la definida precedentemente una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a está en una forma cristalina.

65

Otra composición farmacéutica como la definida precedentemente contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en la cual la sal está presente en una o más formas cristalinas.

5 Otra composición farmacéutica como la definida precedentemente contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en la cual la sal está presente en una o más formas cristalinas seleccionadas entre la forma A, la forma B y la forma C.

10 Aún otra composición farmacéutica como la definida precedentemente contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a sustancialmente como forma cristalina A.

Otra composición farmacéutica como la definida precedentemente contiene una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol donde la sal está presente en una o más formas cristalinas seleccionadas entre forma A, forma B y forma C.

15 Aún otra composición farmacéutica como la definida precedentemente contiene una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol sustancialmente como forma cristalina A.

20 Sustancialmente como forma A quiere decir que hay más de 95% de forma A presente. En particular hay más de 96% de forma A. Particularmente hay más de 97% de forma A. En particular hay más de 98% de forma A. Particularmente hay más de 99% de forma A. En particular hay más de 99,5% de forma A. Particularmente hay más de 99,8% de forma A.

25 Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,0; 9,6; 12,2; 13,0 y 17,9.

Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,0; 9,6; 12,2; 13,0; 17,1; 17,6; 17,9; 18,3; 19,2; 19,4 y 21,6.

30 Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,0; 8,5; 9,6; 12,2; 13,0 y 17,9.

35 Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,0; 8,5; 9,6; 12,2; 13,0; 17,1; 17,7; 17,9; 18,3 y 19,3.

40 Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,3; 9,2; 10,1; 14,4 y 18,9.

Se estipula una forma cristalina de una sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol con un patrón de XRD que comprende picos a 2-theta ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) 6,3; 9,2; 10,1; 13,3; 14,4; 18,9; 20,3 y 22,0.

45 Un experto en la materia apreciará que los datos del patrón de difracción presentados aquí no deben ser considerados como absolutos (por más información consulte Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Por consiguiente, se debe comprender que no se pretende limitar la forma cristalina a los cristales que presentan un patrón de difracción de rayos X en polvo idéntico a los patrones de difracción de rayos X en polvo descritos aquí. La presente invención también incluye todos los cristales que presentan patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente semejantes a los descritos aquí. Un experto en la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la similitud sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo y comprenderá que las diferencias pueden resultar de diversos factores, por ejemplo errores de medición que resultan de las condiciones en las que se efectuó la medida (como equipo, preparación de la muestra o máquina utilizada); las variaciones de intensidad resultantes de las condiciones de medida y de la preparación de la muestra; las variaciones de intensidad relativa de los picos resultantes de las variaciones en el tamaño o relaciones de aspecto no unitario de los cristales; y la posición de las reflexiones que puede verse afectada por la altura precisa a la cual se coloca la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro, y cuán plana sea la superficie de la muestra.

60 Según se mencionó precedentemente, cuando la composición está en forma de un comprimido, el comprimido está adecuadamente recubierto con una película. En una realización la composición está en forma de un comprimido recubierto con un recubrimiento, adecuadamente un recubrimiento de película, que contiene un pigmento de óxido de hierro. El pigmento de óxido de hierro está adecuadamente presente en aproximadamente 0,025 a 1% en peso del comprimido. En una realización el pigmento de óxido de hierro está presente en aproximadamente 0,06% en peso del comprimido. En otra realización, el pigmento de óxido de hierro está presente en aproximadamente 0,6% en peso del comprimido. El recubrimiento del comprimido se puede aplicar usando por ejemplo un recubrimiento disponible en el mercado como las películas Opadry™ provistas por Colorcon Inc.

- 5 Una composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más colorantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un colorante. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un pigmento de óxido de hierro. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo. Se dispone en el mercado de recubrimientos que contienen pigmentos de óxido de hierro, por ejemplo, Opadry II amarillo (Colorcon 85F38196 o Colorcon 85F32410), que se pueden aplicar al comprimido como una solución o suspensión acuosa.
- 10 Una composición farmacéutica es un comprimido con un peso del recubrimiento entre, por ejemplo 1 y 10%, como entre 2 y 10% en peso del peso del núcleo del comprimido, por ejemplo entre 3 y 6% en peso del peso del núcleo del comprimido. En particular, el peso del recubrimiento es entre 3 y 4% en peso del peso del núcleo del comprimido. En otra realización el peso del recubrimiento es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2% en peso del peso del núcleo del comprimido.
- 15 Una composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más formadores de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico (definido en la PhEur).
- 20 Una composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más opacificadores. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un opacificador. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene dióxido de titanio.
- 25 Una composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más antiadherentes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un antiadherente. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene talco.
- 30 Una composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más plastificantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un plastificante. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un plastificante de polietilenglicol, por ejemplo Macrogol 3350 (definido en la PhEur).
- 35 El recubrimiento del comprimido se puede llevar a cabo usando métodos convencionales bien conocidos en el área, por ejemplo recubrimiento en paila. El recubrimiento de película se puede aplicar por pulverización de una suspensión acuosa de formador de película, opacificador, plastificante y colorantes sobre los núcleos de los comprimidos.
- 40 Otra composición farmacéutica contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a que es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo.
- 45 Otra composición farmacéutica contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a que es un comprimido con un recubrimiento que contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, Macrogol 3350, óxido de hierro amarillo y talco.
- Otro comprimido comprende un núcleo que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico, y un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo y talco.
- 50 Otro comprimido comprende un núcleo que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a con manitol y fosfato dicálcico, y un recubrimiento que contiene alcohol polivinílico, dióxido de titanio, Macrogol 3350, óxido de hierro amarillo y talco.
- 55 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 30 y 50% en peso de formador de película. En particular, contiene entre 38,0 y 42,0% en peso de formador de película.
- En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 5 y 25% en peso de opacificador. En una realización, contiene entre 8,0 y 12,0% en peso de opacificador. En otra realización, contiene entre 21,5 y 25,5% en peso de opacificador.
- En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 10 y 30% en peso de plastificante. En particular, contiene entre 18,2 y 22,2% en peso de plastificante.
- 60 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 1 y 20% en peso de pigmentos de óxido de hierro. En una realización, contiene 13,0 - 17,0% en peso de pigmentos de óxido de hierro. En otra realización, contiene 1,0 - 2,0% en peso de pigmentos de óxido de hierro.
- 65 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 14,5 y 15,1% en peso de talco.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 0,05 y 1,0% en peso de pigmento(s) de óxido de hierro y entre 0,25 y 1,5% en peso de dióxido de titanio. Por ejemplo, en una realización un recubrimiento contiene aproximadamente 0,6% en peso de óxido de hierro y aproximadamente 0,4% en peso de dióxido de titanio, o en otra realización un recubrimiento contiene aproximadamente 0,06% en peso de óxido de hierro y aproximadamente 0,94% en peso de dióxido de titanio, donde los pesos son % en peso con respecto al peso del núcleo del comprimido al cual se aplica el recubrimiento.

Una composición farmacéutica comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso del núcleo;
- manitol en una cantidad de 45,5 a 48,5% en peso del núcleo; y
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso del núcleo;

y donde, en una realización, el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 12,5 a 17,5% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 8,0 a 12,0% en peso del recubrimiento

y en otra realización, el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 1,0 a 2,0% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 22,0 a 25,0% en peso del recubrimiento.

Otra composición farmacéutica comprende un núcleo que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y, en una realización, un recubrimiento que contiene:

- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
- talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 12,5 a 17,5% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 8,0 a 12,0% en peso del recubrimiento;

En otra realización, el recubrimiento contiene:

- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
- talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso;
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 1,0 a 2,0% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 22,0 a 25,0% en peso del recubrimiento;

donde los pesos son % en peso del recubrimiento.

Otra composición farmacéutica comprende un núcleo que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y manitol con fosfato dicálcico opcional y, en una realización, un recubrimiento que contiene:

- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
- talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 12,5 a 17,5% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 8,0 a 12,0% en peso del recubrimiento.

En otra realización, el recubrimiento contiene:

- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
- talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso;
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 1,0 a 2,0% en peso del recubrimiento; y
- dióxido de titanio en una cantidad de 22,0 a 25,0% en peso del recubrimiento;

donde los pesos son % en peso del recubrimiento.

Otra composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso del núcleo del comprimido;
- manitol en una cantidad de 45,5 a 48,5% en peso del núcleo del comprimido;
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso del núcleo del comprimido;
- L-hidroxiopropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso del núcleo del comprimido; y
- un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso),

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene un pigmento de óxido de hierro y donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso del núcleo del comprimido.

Otra composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a en una cantidad de 23,0 a 27,0% en peso del núcleo del comprimido;
- manitol en una cantidad de 45,5 a 48,5% en peso del núcleo del comprimido;
- fosfato dicálcico en una cantidad de 18,0 a 22,0% en peso del núcleo del comprimido;
- L-hidroxiopropilcelulosa en una cantidad de 6,5 a 7,5% en peso del núcleo del comprimido; y

- un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso),
- y donde, en una realización, el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:
- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
 - un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
 - talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso
 - óxido de hierro amarillo en una cantidad de 12,5 a 17,5% en peso del recubrimiento; y
 - dióxido de titanio en una cantidad de 8,0 a 12,0% en peso del recubrimiento;
- En otra realización, el recubrimiento contiene:
- un formador de película soluble en agua como alcohol polivinílico en una cantidad de 38,0 a 42,0% en peso;
 - un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 3350 en una cantidad de 18,2 a 22,2% en peso;
 - talco en una cantidad de 14,5 a 15,1% en peso;
 - óxido de hierro amarillo en una cantidad de 1,0 a 2,0% en peso del recubrimiento; y
 - dióxido de titanio en una cantidad de 22,0 a 25,0% en peso del recubrimiento;
- donde los pesos son % en peso del recubrimiento.

Adecuadamente, el recubrimiento está presente en una cantidad de 2,5 a 5% en peso del núcleo del comprimido, por ejemplo en aproximadamente 4,0% en peso del núcleo del comprimido.

- Se sabe que la quinasa mTOR y las enzimas PI3K desempeñan papeles en la tumorigénesis así como en otras varias enfermedades. La composición farmacéutica que contiene una sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a puede poseer una potente actividad antitumoral por medio de la inhibición de la quinasa mTOR.

En consecuencia, los compuestos son valiosos como antitumorales. Particularmente, los compuestos son valiosos como agentes antiproliferativos, apoptóticos y/o antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades con tumores sólidos y/o líquidos. Particularmente, se espera que los compuestos sean útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de mTOR. Además, se espera que los compuestos sean útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son mediados sólo o en parte por mTOR. Los compuestos pueden por lo tanto usarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima mTOR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Los inhibidores de la quinasa mTOR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular tumores sólidos como carcinomas y sarcomas, y en las leucemias y neoplasias linfoides, y en particular para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer de conducto biliar, de huesos, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de tejido gastrointestinal, de esófago, de ovario, de páncreas, de piel, de testículo, de tiroides, de útero, de cuello de útero y vulva, y de leucemias [incluso la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia mielógena crónica (LMC)], mieloma múltiple y linfomas.

Los efectos anticancerígenos que son concordantemente útiles en el tratamiento de cáncer en un paciente incluyen, pero no exclusivamente, efectos antitumorales, la velocidad de respuesta, el tiempo hasta el empeoramiento de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de un método de tratamiento de la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, inhibición del crecimiento del tumor, retraso del crecimiento del tumor, regresión del tumor, contracción del tumor, más tiempo antes de que el tumor vuelva a crecer después de la interrupción del tratamiento, enlentecimiento del empeoramiento de la enfermedad. Los efectos anticancerígenos incluyen el tratamiento profiláctico así como el tratamiento de una enfermedad existente.

Un inhibidor de la quinasa mTOR, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, también puede ser útil para el tratamiento de pacientes con cánceres, inclusive, pero no exclusivamente, neoplasias hematológicas como leucemia, mieloma múltiple, linfomas como la enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos (incluido el linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos, y también de tumores sólidos y sus metástasis, como cáncer de mama, cáncer de pulmón (carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma de células escamosas), cáncer de endometrio, tumores del sistema nervioso central como gliomas, tumor disembrionoplásico neuroepitelial, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma, cánceres del aparato digestivo como cáncer gástrico, cáncer esofágico, carcinoma hepatocelular (hígado), colangiocarcinomas, carcinomas de colon y recto, cánceres del intestino delgado, cánceres pancreáticos, cánceres de piel como melanomas (en particular melanoma metastásico), cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello y cánceres de las glándulas salivales, de próstata, de testículo, de ovario, de cuello de útero, de útero, de vulva, de vejiga, de riñón (inclusive carcinoma celular renal, adenocarcinoma y oncocitoma renales), carcinomas de células escamosas, sarcomas como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomas, sarcoma de partes blandas, sarcoma de Ewing, tumor gastrointestinal estromal (TGIE), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos como rhabdomiomas y neuroblastomas.

Se espera que los compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sean particularmente útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama,

cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y sus metástasis, y también para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda.

- Los compuestos también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Dichos agentes terapéuticos pueden incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:
- (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la poloquinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como finasteride;
- (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de la quinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina));
- (vi) agentes para daño vascular como Combretastatin A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) métodos de genoterapia, inclusive por ejemplo los métodos para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) métodos como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos que aumentan la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multiresistencia; y
- (ix) métodos inmunoterápicos, inclusive por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Se debe comprender que los usos y métodos de tratamiento descritos aquí pueden usar cualquiera de las composiciones que contienen una sal de fumarato de un compuesto de fórmula (5a) descritas aquí.

Parte experimental general

La invención se explicará ahora más detalladamente por referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes.

Las abreviaturas siguientes se usan en la presente o en los ejemplos ilustrativos siguientes:

| | |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |
| GC | cromatografía gaseosa |
| NMP | <i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona; |
| DMSO | dimetilsulfóxido; |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida; |
| THF | tetrahidrofurano; |
| MeOH | metanol; |
| Reactivo de Brederick: | 1- <i>tert</i> -butoxi- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilmetanodiamina |
| MeCN | acetonitrilo; |
| DCM | diclorometano; |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina; |
| CMC | celulosa microcristalina |
| DCPD | fosfato dibásico de calcio dihidrato |
| D CPA | fosfato dibásico de calcio anhidro |
| SSG | glicolato de almidón sódico |
| L-HPC | hidroxipropilcelulosa de baja sustitución |
| SSF | estearilfumarato de sodio |
| MgSt | estearato de magnesio |
| PVP | polivinilpirrolidona (povidona) |
| HPC | hidroxipropilcelulosa |
| TA | temperatura ambiente (aproximadamente de 17 a 25 °C); |

tR tiempo de retención:

m/z relación masa/carga.

Los nombres químicos se generaron con el software de ACD labs versión 9.0

A menos que se indique algo diferente, los materiales de partida se adquirieron en el comercio. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron como se recibieron.

5

Materiales

Tabla 1 Materiales: farmacopea, función, calidad y proveedor

| Material | Farmacopea | Función | Ejemplo | Proveedor |
|--------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Manitol | PhEur USP-NF JP | Relleno (compresión directa) | Parteck™ M200 EMPROVE® | Merck Chemicals Ltd. (Reino Unido) |
| | | Relleno (granulación húmeda) | Pearlitol™ 160C | Roquette Freres S.A. (Francia) |
| Celulosa, microcristalina | PhEur USP-NF JP | Relleno (compresión directa) | Avicel® PH-102 | FMC Biopolymer (Irlanda) |
| | | Relleno (granulación húmeda) | Avicel® PH-101 | |
| Fosfato dibásico de calcio dihidrato | PhEur USP-NF JP | Relleno (compresión directa) | Encompress® | JRS Pharma Inc. (EE. UU.) |
| Fosfato dibásico de calcio dihidrato | PhEur USP-NF JP | Relleno (granulación húmeda) | Calipharm D® | Innophos (EE. UU.) |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | PhEur USP-NF JP | Relleno (compresión directa) | Anhydrous Encompress® | JRS Pharma Inc. (EE. UU.) |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | PhEur USP-NF JP | Relleno (granulación húmeda) | Calipharm A® | Innophos (EE. UU.) |
| Povidona | PhEur USP-NF JP | Aglutinante | Plasdone™ K29/32 | ISP Technologies, Inc. (EE. UU.) |
| Hidroxipropil celulosa | PhEur USP-NF JP | Aglutinante | Klucel® EXF | Ashland, Inc. (EE. UU.) |
| Glicolato de almidón sódico | PhEur USP-NF | Desintegrante | Glycolys® LV | Roquette Freres S.A. (Francia) |
| Hidroxipropil celulosa de baja sustitución | USP-NF JP | Desintegrante | L-HPC LH-21 | Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón) |
| Crospovidona | PhEur USP-NF | Desintegrante | Polyplasdone® | International Specialty Products (EE. UU.) |
| Estearato de magnesio | PhEur USP-NF JP | Lubricante | HyQual® | Mallinckrodt Inc. (EE. UU.) |
| Estearil fumarato de sodio | PhEur USP-NF | Lubricante | Pruv™ | JRS Pharma Inc. (EE. UU.) |
| Alcohol polivinílico | PhEur USP-NF | Formador de película | Opadry™ II amarillo ⁴ | Colorcon Limited (Reino Unido) |
| Dióxido de titanio | PhEur USP-NF JP | Opacificador | | |
| Talco | PhEur USP-NF JP | Antiadherente | | |

| Material | Farmacopea | Función | Ejemplo | Proveedor |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|---------|-----------|
| Óxido de hierro, amarillo (Fe(OH) ₃ , goetita, N.º CAS 20344-49-4) | | Pigmento | | |
| Polietilenglicol (Macrogol) | PhEur USP-NF JP | Plastificante | | |

¹ PhEur: Farmacopea Europea 6.ª edición (Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe) 2009.

² USP-NF: Farmacopea de los Estados Unidos 31 / Formulario Nacional 26 (The United States Pharmacopeia Convention) 2008.

³ JP: Farmacopea Japonesa 15.ª edición, versión en inglés (Society of Japanese Pharmacopoeia) 2006.

5 ⁴ El recubrimiento de película puede ser provisto como un producto de marca concentrado (p. ej., Opadry, identificador del producto 85F38196) o una mezcla en polvo que requiera reconstitución en agua purificada, antes de la aplicación como una suspensión acuosa a los núcleos de los comprimidos.

Dureza

10

La prueba de dureza se llevó a cabo usando un Schleuniger Hardness Tester Modelo 6D o equivalente, de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea (Resistencia a la ruptura de los comprimidos), excepto que la cantidad de comprimidos ensayados fue la especificada en la tabla. La dureza de cada comprimido se midió junto con su diámetro. La "dureza" promedio se informa en kiloponds (kp).

15

Tiempo de desintegración

El tiempo de desintegración se midió de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea, sin un disco y usando agua como medio. El tiempo de desintegración se informa en minutos (min).

20

Prueba de valoración del compuesto.

25

El compuesto de fórmula 5a, Aldehído, y el contenido de impurezas totales se determinaron usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución, HPLC. Se inyectó una muestra de 5 µL en una fase móvil que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (eluyente A) / ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo (eluyente B), según se define en el programa de gradiente en la Tabla 2 a continuación.

30

La solución para la determinación de impurezas se prepara mediante extracción de un peso conocido de 5 tabletas enteras usando acetonitrilo:agua 1:1 como solvente de extracción, seguido de filtración a través de un filtro de PVDF de 0,45 micras, de modo que la concentración deseada del fumarato de fórmula 5a en la solución de prueba sea de 0,6 mg/mL.

Tabla 2 Programa de gradiente – Prueba de valoración del compuesto

| Programa de gradiente | Tiempo (min) | % de A | % de B |
|-----------------------|--------------|--------|--------|
| | 0 | 80 | 20 |
| | 16 | 70 | 30 |
| | 25 | 10 | 90 |
| | 26 | 80 | 20 |
| | 30 | 80 | 20 |

35

La fase móvil comienza como 80% de eluyente A / 20% de eluyente B en el tiempo cero, luego la composición se modifica gradualmente y linealmente de modo que después de 16 minutos la fase móvil comprenda 70% de eluyente A y 30% de eluyente B. Después se aplica un gradiente lineal escalonado de modo que después de 26 minutos la fase móvil comprenda 10% de eluyente A y 90% de eluyente B. Una vez completada la recolección de datos a los 25 minutos, la composición del eluyente se ajusta a 80% de eluyente A / 20% de eluyente B y se mantiene entre 26 minutos y 30 minutos para reequilibrar la columna.

40

La separación de las impurezas se llevó a cabo usando una columna de 10 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno empacada con fase estacionaria Thermo Scientific BetaBasic® C18 con un tamaño de partícula de 3 µm. La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 0,75 mL/minuto, la temperatura se controló a 30 °C y la concentración de impurezas se determinó por comparación de la absorbancia a 245 nm, medida usando un detector UV de longitud de onda variable, con la de una solución de estándar de referencia externo que contenía base libre de fórmula 5a.

45

Disolución

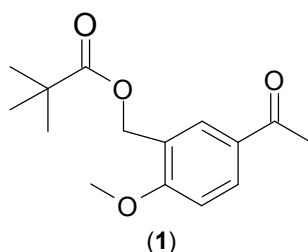
La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) usando el aparato 2 con 900 mL de solución amortiguadora de acetato de sodio 0,02 M a pH 4,5 como medio de disolución y una velocidad de mezcla de 75 rpm. A los 15, 30 y 45 minutos, se extrajeron 10 ml de medio de disolución y se filtraron a través de un filtro de polipropileno de 0,45 μm que no había sido utilizado. La cantidad de fórmula 5a en solución se determinó por espectroscopía UV a una longitud de onda de 365 nm contra una solución de estándar externo que contenía base libre de fórmula 5a.

Friabilidad

Se pesaron con exactitud veinte comprimidos y se colocaron en un tambor rotatorio (Copley TA-10 o equivalente). El tambor se hizo rotar 100 veces y se retiraron los comprimidos. Se retiró el polvo suelto de los comprimidos y los comprimidos se volvieron a pesar. La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como un porcentaje de la masa inicial.

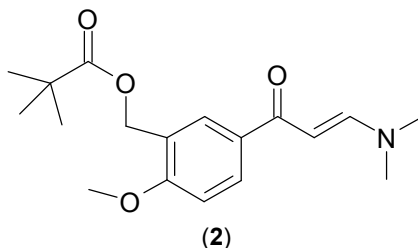
15 Ejemplo 1 - Ruta del éster pivalato

Pivalato de 5-acetil-2-metoxibencilo (1)



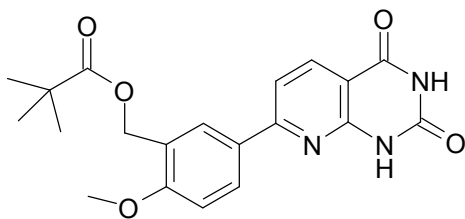
Se agregó ácido pivalico (33,42 g, 327,2 mmol) a NMP (200 mL) y carbonato de potasio (45,2 g, 327,2 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se le agregó 1-[3-(clorometil)-4-metoxifenil]etanona (50 g, 251,7 mmol) suspendida en NMP (100 mL). Se agregó más NMP (50 mL) al recipiente de reacción. La mezcla se calentó hasta 65 °C y se mantuvo así durante 120 minutos. Luego se agregó agua (600 mL) seguida de tolueno (400 mL). La solución resultante se dejó sedimentar y se retuvo la capa orgánica superior. La capa acuosa inferior se extrajo con más tolueno (200 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica resultante se lavó con agua (250 mL) y se concentró el vacío para obtener un aceite incoloro (125 mL) que contenía el producto deseado (1) y tolueno.
Espectro NMR: ^1H NMR (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (9H, s); 2,52 (3H, s); 3,92 (3H, s) 5,12 (2H, s); 7,12-7,17 (1H, d); 7,88 (1H, d); 7,98 (1H, dd).

30 Pivalato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-metoxibencilo (2)



Se agregó pivalato de 5-acetil-2-metoxibencilo (66,24 g, 251,7 mmol) al reactivo de Bredereck (175,5 g, 1000,7 mmol) y se mantuvo en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 54 °C durante 240 minutos. Luego se agregó agua (600 mL) y la mezcla se dejó en agitación durante una hora. Luego se agregó éter metil tert-butílico (500 ml) y la mezcla se agitó y se dejó sedimentar. Se separó la capa orgánica superior y se retuvo. Luego se agregó más éter metil tert-butílico (500 ml) y la mezcla se agitó y se dejó sedimentar. Se separó la capa orgánica superior y se combinó con la capa orgánica superior original. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (2 x 300 mL), descartando los dos lavados acuosos inferiores. Se eliminó el solvente (850 mL) de la reacción mediante destilación atmosférica y se agregó iso-hexano (100 mL). La solución transparente se dejó enfriar hasta 20 °C por medio de lo cual se obtuvo un sólido cristalino blanco. Se agregó más iso-hexano (50 mL) y el sólido se filtró a alrededor de 20 °C. El sólido se lavó dos veces con iso-hexano (2 x 100 mL) recién preparado y se secó hasta peso constante para obtener 64 g del pivalato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-metoxibencilo (2) deseado.
Espectro NMR: ^1H NMR (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (9H, s); 2,8-3,0 (3H, s ancho); 3,0 – 3,2 (3H, s ancho); 3,88 (3H, s); 5,11 (2H, s); 5,74-5,83 (1H, d); 7,05 – 7,09 (1H, d); 7,6 – 7,7 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,90 (1H, dd)
PF. 82-84 °C.

50 Pivalato de 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (3)

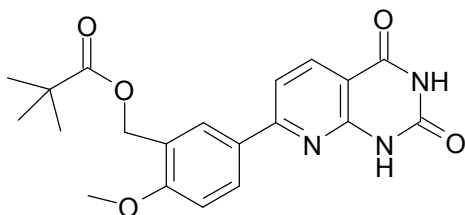


(3)

Se agregó 6-aminouracilo (2,50 g, 19,1 mmol) a ácido acético glacial (24,6 mL) y agua (6,1 mL) y la mezcla se calentó a 99 °C. Luego se agregó una solución de pivalato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-2-metoxibencilo (3,1g, 9,5 mmol) en DMSO (9,2 mL) en el transcurso de 280 minutos. La reacción se agitó a 99 °C durante otros 50 minutos y se enfrió a 0 °C. Luego se agregó una solución de hidróxido de potasio (24 g, 363,6 mmol) en agua (48 mL) para alcanzar un pH de alrededor de 7,0. Luego se agregó carbonato de potasio acuoso para obtener un pH de alrededor de 10. Después de una hora a TA, se separó por filtración un sólido beige, se lavó tres veces con carbonato de potasio acuoso y se separó visiblemente seco en el filtro. Luego el sólido beige se agregó a una solución de ácido cítrico (7,1 g) en agua (44 ml) y la mezcla se mantuvo a 20 °C durante 60 minutos. El sólido blanco cremoso resultante se aisló por filtración y se lavó con agua hasta que se obtuvo un pH neutro en los licores de lavado. El sólido se secó hasta peso constante al vacío, obteniéndose 3,34 g del producto deseado (3).

Espectro NMR: ¹H NMR (500,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (9H, s); 3,92(3H, s); 5,14(2H, s); 7,31-7,34 (1H, d); 7,79-7,82 (1H, d); 8,26-8,29 (1H, d); 8,31-8,35 (1H, dd); 8,48 (1H, d); 11,41 (1H, s ancho); 11,67 (1H, s ancho).
PF. 260-266 °C.

Pivalato de 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (3) (método alternativo)

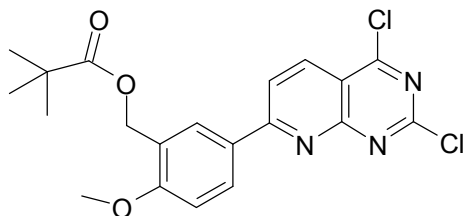


(3)

Se agregó 6-aminouracilo (2,69 g, 22,5 mmol) a ácido acético glacial (55,2 mL) y agua (13,8 mL) y la mezcla se calentó a 95 °C. Luego se agregó una solución de pivalato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-2-metoxibencilo (6,25 g, 18,79 mmol) en DMSO (18 mL) en el transcurso de 240 minutos. Después que se agregó 25% de la solución (aproximadamente 60 minutos) se agregaron cristales de siembra de pivalato de 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo para iniciar la cristalización. Después de la adición total de la solución de DMSO, la mezcla de reacción se mantuvo a 95 °C durante otra hora y luego se enfrió gradualmente hasta 60 °C. Después de 60 minutos a 60 °C, se obtuvo el producto deseado por filtración y se lavó con agua seguida de acetonitrilo. El sólido se secó hasta peso constante al vacío, obteniéndose 6,82 g del producto deseado (3).

Espectro NMR: ¹H NMR (500,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (9H, s); 3,92(3H, s); 5,14(2H, s); 7,31-7,34 (1H, d); 7,79-7,82 (1H, d); 8,26-8,29 (1H, d); 8,31-8,35 (1H, dd); 8,48 (1H, d); 11,41 (1H, s ancho); 11,67 (1H, s ancho).
PF. 260-266 °C.

Pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (4)



(4)

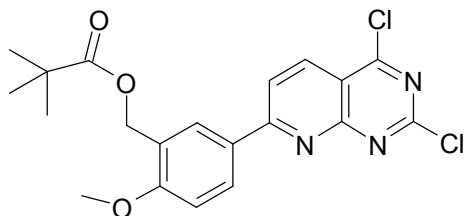
Se agitó pivalato de 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (5,20 g, 13,29 mmol) con DIPEA (4,29 g, 33,23 mmol) y metoxibenceno (52 mL). Luego se agregó oxiclورو de fósforo (6,11 g, 39,87 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 60 minutos. Luego la mezcla se calentó a 80 °C. Después de 180 minutos, se agregó agua (24 mg, 1,33 mmol) y la solución se enfrió hasta 5 °C. El análisis por HPLC mostró que la reacción deseada había sido completa. Luego se agregó acetato de etilo (26 ml) seguido de una solución acuosa de fosfato ácido dipotásico (26 ml, 2,0 mol L⁻¹). El sólido resultante amarillo se aisló por filtración y se secó hasta que estuvo visiblemente seco en el filtro. Luego el sólido amarillo se agregó a un recipiente de reacción recién preparada y se agregó solución acuosa de fosfato ácido dipotásico (26 ml, 2,0 mol L⁻¹) seguida de acetato de etilo (10,4 ml). El sólido amarillo resultante se aisló

por filtración y se lavó con acetato de etilo recién preparado (10 ml). El sólido resultante se aisló por filtración y se secó hasta peso constante, al vacío, a 70 °C obteniéndose 6,7 g de pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (**4**). La estructura del compuesto deseado se confirmó por análisis de ¹H NMR.

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (9H, s); 3,95 (3H, s); 5,20 (2H, s) 7,27-7,32 (1H, d); 8,36-8,44 (2H, m); 8,44-8,49 (1H, d); 8,69-8,74 (1H, d).

PF. 202-207 °C.

Pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (4**) (Método alternativo)**



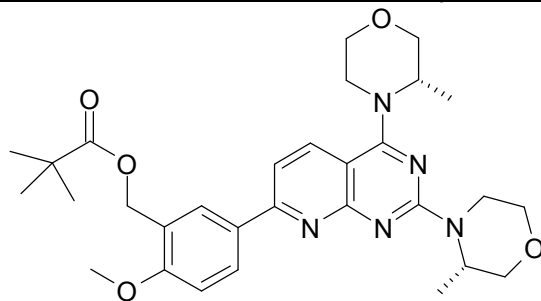
(**4**)

Se agitó pivalato de 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo preparado por el método alternativo (6,95 g, 18,1 mmol) con DIPEA (6,8 g, 52,7 mmol) y tolueno (55,6 mL). Luego se agregó oxicloruro de fósforo (8,1g, 52,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 60 minutos. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 120 minutos. Después de 140 minutos a 80 °C, se agregó agua (0,16 g, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se controló por HPLC. El análisis por HPLC mostró que la reacción deseada había sido completa. Luego se agregó tetrahidrofurano (13,9 mL) y la solución se enfrió hasta 5 °C. El sólido amarillo resultante se aisló por filtración, se lavó con tetrahidrofurano recién preparado (13,9 mL) y se secó hasta que estuvo visiblemente seco en el filtro. El sólido resultante se secó aún más hasta peso constante, al vacío, a 70 °C obteniéndose 6,55 g de pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (**4**). La estructura del compuesto deseado se confirmó por análisis de ¹H NMR.

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (9H, s); 3,95 (3H, s); 5,20 (2H, s) 7,27-7,32 (1H, d); 8,36-8,44 (2H, m); 8,44-8,49 (1H, d); 8,69-8,74 (1H, d).

PF. 202-207 °C.

Pivalato de 5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxibencilo (5**)**



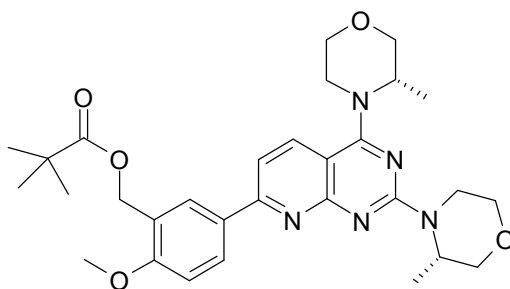
(**5**)

Se agregó pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (1,1 g, 2,49 mmol) a tolueno (5,50 mL) y DIPEA (0,321 g, 2,49 mmol). Luego se agregó (3*S*)-3-metilmorfolina (0,755 g, 7,46 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Después de calentar a 50 °C durante 10 minutos, la reacción se calentó aún más hasta 110 °C. Después de 480 minutos, el análisis por HPLC mostró que la reacción deseada había sido completa. La reacción se enfrió hasta TA y se agregó agua (5,5 mL) seguida de acetato de etilo (3,3 ml). Una vez separada la capa acuosa inferior, se agregó gota a gota 2-metilpentano (7,7 mL) a 60 °C al extracto de acetato de etilo. Al agregar más 2-metilpentano (3,3 mL) se formó un sólido amarillo brillante. El sólido resultante se separó por filtración a TA y se lavó con 2-metilpentano (3,3 mL) recién preparado para obtener 1,08 g de un sólido amarillo que al análisis por NMR fue concordante con el compuesto deseado (**5**).

Espectro NMR: ¹H NMR (500,132 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (9H, s); 1,35 (3H, d); 1,46 (3H, d); 3,37 (1H, m); 3,56 (1H, m); 3,64 – 4,02 (9H, m); 3,90 (3H, s); 4,30 – 4,40 (1H, m); 4,57 – 4,69 (1H, m); 4,93 (1H, s ancho); 5,22 (2H, s); 7,00 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,98 (1H, d); 8,12 (1H, d); 8,22 (1H, dd).

PF. 107-110 °C.

Pivalato de 5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxibencilo (5**) (método alternativo)**

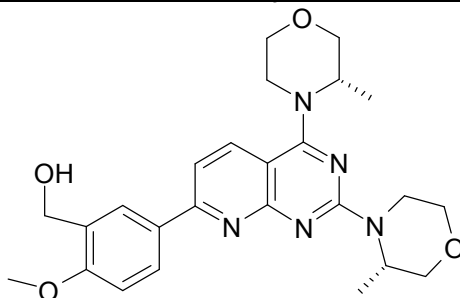


(5)

Se agregó pivalato de 5-(2,4-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-metoxibencilo (15,1 g, 35,6 mmol) preparado por el método alternativo a tolueno (60,0 mL) y carbonato de potasio (10,0 g, 71,2 mmol). Luego se agregó (3*S*)-3-metilmorfolina (8,4 g, 81,8 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C. Después de calentar a 110 °C durante 16 horas, el análisis por HPLC mostró que la reacción deseada había sido completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta 60 °C y se agregó tolueno (30 mL) recién preparado. Se agregó agua (45 mL) y la mezcla se dejó en agitación y posteriormente se dejó sedimentar. Una vez separada la capa acuosa inferior, se agregó gota a gota 2-metilpentano (150 mL) a 60 °C al extracto de tolueno superior. Luego se agregaron cristales de siembra del compuesto deseado (40 mg, 71 μmol) y la mezcla de reacción se enfrió gradualmente hasta 20 °C. El sólido resultante se filtró a 20 °C y se lavó con 2-metilpentano (2 x 45 mL) recién preparado para tener 17,2 g de un sólido amarillo que al análisis por NMR fue concordante con el compuesto deseado (5).

Espectro NMR: ¹H NMR (500,132 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (9H, s); 1,35 (3H, d); 1,46 (3H, d); 3,37 (1H, m); 3,56 (1H, m); 3,64 – 4,02 (9H, m); 3,90 (3H, s); 4,30 – 4,40 (1H, m); 4,57 – 4,69 (1H, m); 4,93 (1H, s ancho); 5,22 (2H, s); 7,00 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,98 (1H, d); 8,12 (1H, d); 8,22 (1H, dd).
PF. 107-110 °C.

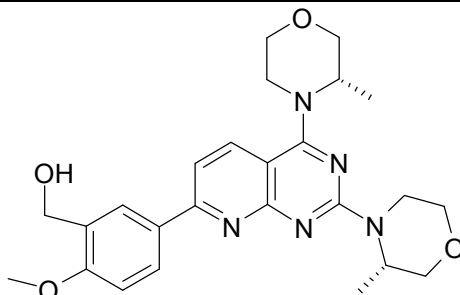
5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (6)



(6)

Se agregó solución de hidróxido de potasio (1,7 mL, 3,10 mmol) a una solución de pivalato de 5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxibencilo (172 mg, 0,30 mmol) en THF (6,9 mL) y metanol (1,7 mL) a TA en atmósfera de nitrógeno. Después de 240 minutos, el análisis por HPLC mostró la desaparición total del material de partida. La reacción se mantuvo a TA durante toda la noche (por conveniencia) y se agregó ácido cítrico acuoso (20% p/v, 2 mL) seguido de cloruro de metileno (15 mL). La capa acuosa superior se extrajo con otras dos extracciones de cloruro de metileno (2 x 15 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La evaporación del cloruro de metileno produjo 5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (6) como un sólido amarillo (133 mg). Espectro NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23 – 1,28 (3H, d); 1,35 – 1,40 (3H, d); 3,14-3,27 (1H, m); 3,40 – 3,50 (1H, m); 3,55 – 3,79 (6H, m); 3,87 (3H, s); 3,84– 3,97 (3H, m); 4,38 – 4,47 (2H, m); 4,58 (2H, s); 4,74 – 4,81 (1H, m); 5,19 (1H, s ancho); 7,08 – 7,13 (1H, d); 7,56 – 7,63 (1H, d); 8,05– 8,09 (1H, dd); 8,12 – 8,16 (1H, d); 8,32 (1H, d).
PF. 202-205 °C.

5-{2,4-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (6) (método alternativo)



(6)

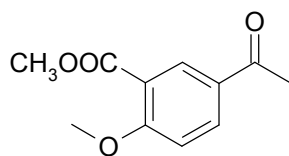
Se agregó solución de hidróxido de potasio (9,96 mL, 133,20 mmol) en el transcurso de 30 minutos a una solución de

pivalato de 5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxibencilo preparado por el método alternativo (25,16 g, 0,30 mmol) en metanol (244 mL) a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 120 minutos a 50 °C, el análisis por HPLC mostró la desaparición total del material de partida. Luego se agregaron cristales de siembra del compuesto deseado (122 mg, 257 µmol) y la reacción se mantuvo a 50 °C durante 2 horas para establecer la cristalización del producto deseado. Luego se agregó agua (244 mL) en el transcurso de 15 minutos manteniendo una temperatura de reacción de 50 °C. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y el sólido amarillo resultante se aisló por filtración. El sólido amarillo se lavó con agua (3 x 97 mL) y se secó inicialmente al aire y después al vacío a 45 °C para dar (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (**6**) como un sólido amarillo (19,33 g).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 – 1,28 (3H, d); 1,35 – 1,40 (3H, d); 3,14-3,27 (1H, m); 3,40 – 3,50 (1H, m); 3,55 – 3,79 (6H, m); 3,87 (3H, s); 3,84- 3,97 (3H, m); 4,38 – 4,47 (2H, m); 4,58 (2H, s); 4,74 – 4,81 (1H, m); 5,19 (1H, s ancho); 7,08 – 7,13 (1H, d); 7,56 - 7,63 (1H, d); 8,05- 8,09 (1H, dd); 8,12 – 8,16 (1H, d); 8,32 (1H, d). PF. 202-205 °C.

15 **Ejemplo 2 - Ruta del éster metílico**

5-Acetil-2-metoxibenzoato de metilo (7)

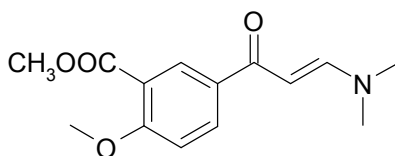


(7)

Se agregó 5-acetil-2-hidroxibenzoato de metilo (95,3 g, 490,6 mmol) a DMF (381 mL) y carbonato de potasio (82,2 g, 588,8 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se le agregó yoduro de metilo (90,5 g, 637,8 mmol) mientras se mantenía una buena agitación. Después de agitar a TA durante 30 minutos, la mezcla de reacción cruda se analizó por GC que demostró una reacción completa. Se agregó agua (380 mL) seguida de más agua (380 mL) y el sólido blanco resultante se separó por filtración para obtener 82,5 g del producto deseado humedecido con agua (**7**).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (3H, s); 3,92 (3H, s); 3,98 (3H, s); 7,03-7,05 (1H, d); 8,10-8,13 (1H, dd); 8,40 (1H, d). PF. 93-94 °C.

30 **5-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enil]-2-metoxibenzoato de metilo (8)**

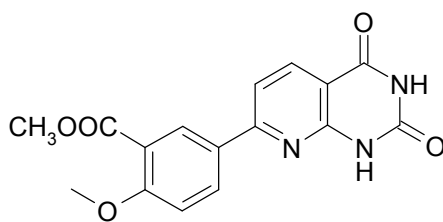


(8)

Se agregó 5-acetil-2-metoxibenzoato de metilo (11,98 g, 48,0 mmol) a N,N-dimetilformamida dimetilacetal (44,6 g, 374,5 mmol) y se mantuvo en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 95 °C durante 60 minutos. Después se eliminó metanol (10 ml) mediante destilación atmosférica y se agregó más N,N-dimetilformamida dimetilacetal (8,90 g, 74,9 mmol). La solución resultante se calentó a 95 °C durante otros 270 minutos. Luego la reacción se enfrió hasta 50 °C y se agregó acetato de etilo (35 mL). Se eliminó el solvente (35 mL) de la reacción mediante destilación atmosférica y se agregó acetato de etilo (35 mL) recién preparado. Se eliminó más solvente (35 mL) de la reacción mediante destilación atmosférica y se agregó acetato de etilo (50 mL) recién preparado. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA por lo cual cristalizó el producto deseado como un sólido granular que fluía libremente. El sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 30 mL) recién preparado y se secó hasta peso constante para obtener 11,39 g del 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil]-2-metoxibenzoato de metilo deseado (**8**).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 2,93 (3H, s ancho); 3,15 (3H, s ancho); 3,81 (3H, s); 3,89 (3H, s); 5,79-5,84 (1H, d); 7,15-7,22 (1H, d); 7,67-7,75 (1H, d); 8,07-8,12 (1H, dd); 8,17 (1H, d). PF. 112-114 °C.

5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibenzoato de metilo (9)

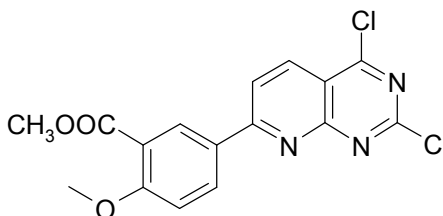


(9)

Se agregó 6-aminouracilo (14,32 g, 112,7 mmol) a ácido acético glacial (112,5 mL) y agua (75 mL) y la mezcla se calentó a 99 °C. Luego se agregó una solución de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-metoxibenzoato de metilo (15 g, 56,3 mmol) en DMSO (75 mL) en el transcurso de 180 minutos. La reacción se agitó a 99 °C durante otros 90 minutos y se enfrió hasta 60 °C. Luego se agregó agua (75 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante otros 60 minutos y después se filtró para obtener un sólido beige. El sólido se lavó con agua fresca (75 mL) y se secó hasta que estuvo visiblemente seco obteniéndose así 19,6 g de sólido humedecido con agua (9).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (3H, s); 3,92 (3H, s); 7,31-7,34 (1H, d); 7,79-7,82 (1H, d); 8,26-8,29 (1H, d); 8,31-8,35 (1H, dd); 8,48 (1H, d); 11,41 (1H, s ancho); 11,67 (1H, s ancho).
PF. 301-303 °C.

5-(2,4-Dicloropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibenzoato de metilo (10).

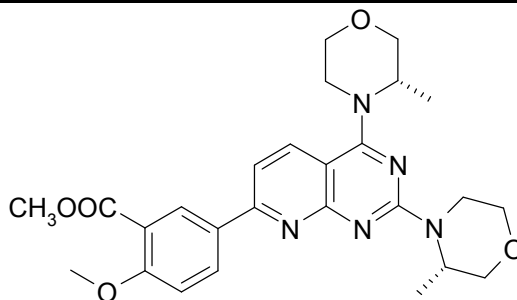


(10)

Se agitó 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibenzoato de metilo (0,5 g, 1,5 mmol) con DIPEA (0,426 g, 3,29 mmol) y tolueno (2,5 mL). Luego se agregó oxiclورو de fósforo (1,15 g, 7,5 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C. Después de 180 minutos, el análisis por HPLC mostró que la reacción había sido completa. La reacción se enfrió hasta TA y todos los componentes volátiles se eliminaron por destilación al vacío para obtener 1,43 g de un aceite que al análisis por NMR contenía 31% en peso del compuesto deseado (10).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (3H, s); 4,03 (3H, s); 7,15-7,19 (1H, d); 8,14-8,18 (1H, d); 8,55-8,59 (1H, dd); 8,58-8,61 (1H, d); 8,75 (1H, d).

5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxibenzoato de metilo (11)



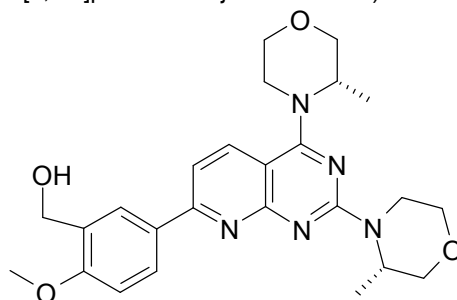
(11)

Se agregó 5-(2,4-dicloropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxibenzoato de metilo (0,37 g, 0,315 mmol) a anisol (1,85 mL), (3S)-3-metilmorfolina (0,095 g, 0,945 mmol) y cantidades catalíticas de ácido acético glacial a TA. Luego la reacción se calentó hasta 130 °C. Después de 270 minutos, el análisis por HPLC mostró que la reacción deseada había sido completa. La reacción se enfrió hasta TA y se agregó solución acuosa saturada de ácido cítrico (3 mL) seguida de acetato de etilo (7,5 mL). Una vez separadas las dos capas, se agregó más solución acuosa saturada de ácido cítrico (4 mL) a la capa superior de acetato de etilo. Las soluciones acuosas de ácido cítrico combinadas se lavaron luego con acetato de etilo (7,4 mL) recién preparado. Una vez separada la fase superior (acetato de etilo) no deseada, la fase acuosa inferior se trató con hidróxido de sodio acuoso (0,25 mL, 3,15 mmol). La solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 7,5 mL) recién preparado y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de magnesio anhidro (3 g). Luego el acetato de etilo se eliminó por destilación al vacío para obtener 0,19 g de un aceite amarillo que al análisis por NMR contenía 71% en peso del compuesto deseado (11).

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 – 1,28 (3H, d); 1,35 – 1,40 (3H, d); 3,17-3,27 (1H, m); 3,40-3,50 (1H, m); 3,55 – 3,99 (9H, m); 3,87 (3H, s); 3,93 (3H, s); 4,38 – 4,47 (2H, m); 4,74 – 4,81 (1H, m); 7,28 – 7,35 (1H, d); 7,61- 7,66 (1H, d); 8,15- 8,19 (1H, d); 8,32 – 8,36 (1H, dd); 8,56 (1H, d).

PF. 97-101 °C.

(5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (6)



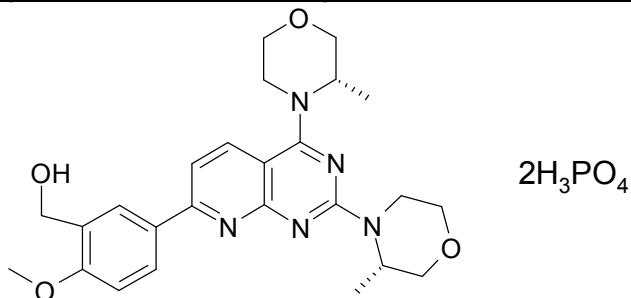
(6)

Una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 1,01 mL, 2,01 mmol) se agregó a una solución de 5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxibenzoato de metilo (1,47 g, 2,68 mmol) en THF (19,8 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 60 minutos, se agregó más hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en THF, 0,67 mL, 1,34 mmol) y la solución se dejó en agitación a TA durante 900 minutos. La solución resultante se enfrió por adición de agua (11,76 mL) y se extrajo con acetato de etilo (22 mL). Al evaporar el acetato de etilo, se obtuvieron 1,2 g de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (6) como un sólido amarillo.

Espectro NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 – 1,28 (3H, d); 1,35 – 1,40 (3H, d); 3,14-3,27 (1H, m); 3,40 – 3,50 (1H, m); 3,55 – 3,79 (6H, m); 3,87 (3H, s); 3,84– 3,97 (3H, m); 4,38 – 4,47 (2H, m); 4,58 (2H, s); 4,74 – 4,81 (1H, m); 5,19 (1H, s ancho); 7,08 – 7,13 (1H, d); 7,56 – 7,63 (1H, d); 8,05– 8,09 (1H, dd); 8,12 – 8,16 (1H, d); 8,32 (1H, d).

Ejemplo 3 –Preparación de sales

Ejemplo 3a - Difosfato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol



Se cargaron (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (1,50 g, 3,2 mmol), ácido fosfórico (0,78 g, 6,8 mmol) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (15,0 ml) en un reactor de 100 ml y se calentaron a reflujo. Al enfriar en etapas el producto solidificó. El producto se aisló, se lavó con espíritu metilado industrial 74 O.P. y se secó en un horno de vacío a 50 °C para producir 1,81 g de difosfato de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol como un sólido amarillo.

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 – 1,36 (3H, d); 1,45 – 1,55 (3H, d); 3,33-4,01 (13H, m); 4,23 (1H, d); 4,30 (1H, d); 4,59 (2H, s); 4,72 – 4,80 (2H, m ancho); 7,15 (1H, d); 7,84 (1H, d); 8,12 (1H, dd); 8,33(1H, s); 8,35 (1H, d).

Ejemplo 3a(i) - Fosfato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol

En una escala de 50 mg usando una relación molar 1:1,1 de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol:ácido fosfórico. Se disolvieron 50 mg de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol en la mínima cantidad de MeCN, luego esta solución se agregó gota a gota a un vial que contenía ácido fosfórico lo que causó que un sólido amarillo precipitara inmediatamente. El experimento se dejó luego en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente antes de filtrar y aislar el precipitado.

Se registró un patrón de difracción de rayos X en polvo usando un difractorómetro Bruker D5000 (longitud de onda de los rayos X 1,5418 Å fuente de Cu, voltaje 40 kV, emisión del filamento 40 mA). Las muestras se barrieron desde 2-40° 2θ usando un paso de 0,02° y un tiempo de conteo de 1 segundo por paso. (consulte Figura 1)

Los picos se observaron a:

| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 5,99 | 14,74 | 100 |
| 7,87 | 11,23 | 40,9 |
| 7,18 | 12,31 | 9,4 |

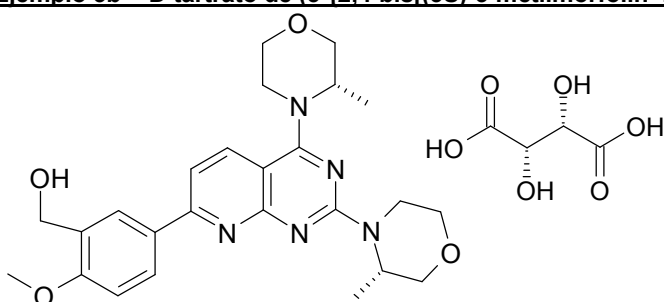
| | | |
|-------|------|------|
| 11,97 | 7,39 | 34,4 |
| 12,60 | 7,02 | 13,6 |
| 13,55 | 6,53 | 12,3 |
| 22,11 | 4,02 | 32,2 |
| 24,49 | 3,63 | 18,8 |

Ejemplo 3a(ii) - Fosfato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol

5 En una escala de 50 mg usando una relación molar 1:1,1 de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol:ácido fosfórico. Se disolvieron 50 mg de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol en la mínima cantidad de acetato de etilo, luego esta solución se agregó gota a gota a un vial que contenía ácido fosfórico lo que causó que un sólido amarillo precipitara inmediatamente. El experimento se dejó luego en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente antes de filtrar y aislar el precipitado.

10 La difracción de rayos X en polvo indicó que el material era amorfo.

Ejemplo 3b – D-tartrato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol



15 Se cargaron (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (1,50 g, @ 96% p/p, 3,1 mmol), ácido D-tartárico (0,51g, 3,4 mmol) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (15,0 ml) en un reactor de 100 ml y se calentaron a reflujo. El producto comenzó a precipitar. Al enfriar precipitó más producto. El producto se aisló, se lavó con espíritu metilado industrial 74 O.P. y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 h para producir 1,98 g de D-tartrato de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol como un sólido amarillo.

20 Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 – 1,26 (3H, d); 1,34 –1,39 (3H, d); 3,14-4,00 (19H, m superpuesto); 4,30 (2H, s); 4,40 (1H, d); 4,57 (2H, s); 4,72-4,80 (1H, ancho); 5,11-5,23 (1H, ancho); 7,09 (1H, d); 7,60 (1H, d); 8,05 (1H, dd); 8,16 (1H, d); 8,31 (1H, s).

PF: Comienza a descomponerse desde aproximadamente 128 °C en adelante formando una resina.

25 Se registró un patrón de difracción de rayos X en polvo usando un difractómetro Bruker D5000 (longitud de onda de los rayos X 1,5418 Å fuente de Cu, voltaje 40 kV, emisión del filamento 40 mA). Las muestras se barrieron desde 2-40° 2θ usando un paso de 0,02° y un tiempo de conteo de 1 segundo por paso. (Consulte Figura 2)

Los picos se observaron a:

| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 6,17 | 14,31 | 100,0 |
| 13,33 | 6,63 | 17,8 |
| 14,58 | 6,07 | 34,4 |
| 16,29 | 5,43 | 23,5 |
| 17,50 | 5,06 | 29,6 |
| 18,20 | 4,87 | 39,7 |
| 18,80 | 4,71 | 34,1 |
| 19,76 | 4,49 | 50,2 |
| 20,63 | 4,30 | 37,5 |

30 Se registró un TGA (análisis termogravimétrico) usando un instrumento de TGA TA serie Q5000. Típicamente menos de 5 mg de material, contenido en una placa de platino de 100 μl, se calentó a una temperatura en el rango de 25 °C a 325 °C a una velocidad de calentamiento constante de 10 °C por minuto. Se usó gas de purga de nitrógeno con una velocidad de flujo 100 ml por minuto. El material presentó una pérdida de 4,4% hasta 50 °C seguida de una pérdida adicional de 1,7% entre 70 y 140 °C lo que sugiere que el material está solvatado.

35 El producto se secó aún más en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche. La difracción de rayos X en polvo mostró cierta pérdida de la cristalinidad. (Consulte Figura 3)

Ejemplo 3b(i) D-tartrato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol

Muestras de 50 mg del D-tartrato de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol se suspendieron durante cinco días en (i) EtOAc a temperatura ambiente, (ii) MeCN a temperatura ambiente, y (iii) MeCN a 60 °C en MeCN.

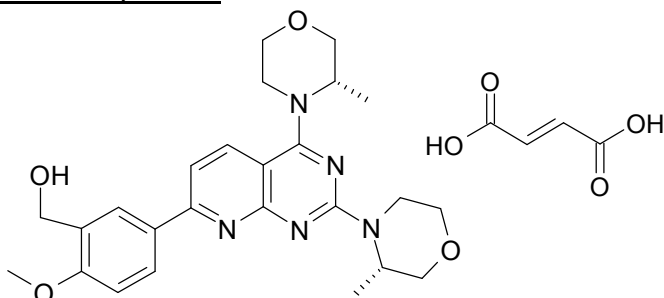
Se registraron patrones de difracción de rayos X en polvo usando un difractómetro Bruker D5000 (longitud de onda de los rayos X 1,5418 Å fuente de Cu, voltaje 40 kV, emisión del filamento 40 mA). Las muestras se barrieron desde 2-40° 2θ usando un paso de 0,02° y un tiempo de conteo de 1 segundo por paso.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo indicaron que para cada una de las condiciones de suspensión anteriores, los materiales aislados tuvieron formas cristalinas sustancialmente semejantes. El material aislado de la suspensión en acetato de etilo pareció ser el más cristalino.

Los picos se observaron a:

| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 6,18 | 14,28 | 100,0 |
| 9,62 | 9,18 | 8,5 |
| 13,16 | 6,72 | 12,0 |
| 13,55 | 6,53 | 16,3 |
| 16,60 | 5,33 | 23,5 |
| 17,60 | 5,03 | 45,5 |
| 19,07 | 4,65 | 45,2 |
| 25,20 | 3,53 | 37,0 |

Ejemplo 3c -Sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol



Se cargaron (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (10,00g, @ 96% p/p, 20,6 mol), ácido fumárico (2,63 g, 22,7 mmol), agua (84 ml) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (16,0 ml) en un reactor de 250 ml y se calentaron a reflujo (92 °C). La solución caliente se filtró para eliminar la materia extraña. El filtro se lavó con una mezcla de agua (17 ml) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (3 ml). Al enfriar los filtrados combinados precipitó el producto. El producto se aisló, se lavó con espíritu metilado industrial 74 O.P. y se secó para producir 10,12 g de fumarato de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol como un sólido amarillo. Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 – 1,36 (3H, d); 1,44 –1,52 (3H, d); 3,31-4,00 (14H, m); 4,19 (1H, d); 4,38 (1H, d); 4,59 (2H, s); 4,72 – 4,80 (2H, m ancho); 6,63 (2H, s); 7,15 (1H, d); 7,82 (1H, d); 8,12 (1H, dd); 8,35 (2H, s y d superpuestos). PF 175-178 °C.

Se registró el patrón de difracción de rayos X en polvo usando un difractómetro Bruker D8 (longitud de onda de los rayos X 1,5418 Å fuente de Cu, voltaje 40 kV, emisión del filamento 40 mA) con la etapa de humedad adjunta. Se registraron los patrones de XRD en condiciones de humedad variables; el material se barrió de 5-40° 2θ usando un tamaño de paso de 0,014° y un tiempo de conteo de 0,2 segundos por paso. (Consulte la Figura 4 – Forma A)

Los picos se observaron a:

| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 6,03 (6,0) | 14,64 (14,6) | 100,0 (100) |
| 9,602 (9,6) | 9,20 (9,2) | 14,4 (14) |
| 12,20 (12,2) | 7,25 (7,2) | 6,5 (6) |
| 12,98 (13,0) | 6,81 (6,8) | 5,0 (5) |
| 17,06 (17,1) | 5,19 (5,2) | 9,2 (9) |
| 17,60 (17,6) | 5,03 (5,0) | 9,6 (10) |
| 17,93 (17,9) | 4,94 | 18,2 (18) |
| 18,30 (18,3) | 4,84 | 9,9 (10) |
| 19,16 (19,2) | 4,63 | 12,1 (12) |
| 19,41 (19,4) | 4,57 | 10,0 (10) |
| 21,63 (21,6) | 4,10 | 11,5 (11) |
| 18,30 (18,3) | 4,84 | 9,9 (10) |

| | | |
|--------------|------|-----------|
| 19,16 (19,2) | 4,63 | 12,1 (12) |
| 19,41 (19,4) | 4,57 | 10,0 (10) |
| 21,63 (21,6) | 4,10 | 11,5 (11) |

- 5 In situ en el difractómetro de rayos X, cuando los niveles de humedad se redujeron a 20% de humedad o menos, el patrón de difracción de rayos X obtenido indicó un cambio en la forma cristalina. Este cambio fue reversible, ya que la muestra retornó a la forma original a medida que la humedad se volvió a aumentar. Esto fue confirmado por la difracción de rayos X en polvo.

A baja humedad (5%), los picos se observaron a:

| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 6,04 (6,0) | 14,62 (14,6) | 100,0 (100) |
| 8,55 (8,5) | 10,34 (10,3) | 5,0 (5) |
| 9,60 (9,6) | 9,20 (9,2) | 9,3 (9) |
| 12,20 (12,2) | 7,25 (7,2) | 5,3 (5) |
| 13,00 (13,0) | 6,80 (6,8) | 3,1 (3) |
| 17,13 (17,1) | 5,17 (5,2) | 7,2 (7) |
| 17,72 (17,7) | 5,00 | 5,8 (6) |
| 17,91 (17,9) | 4,95 | 9,7 (10) |
| 18,33 (18,3) | 4,83 | 5,6 (6) |
| 19,28 (19,3) | 4,60 | 6,0 (6) |

(Consulte la Figura 5 – Forma B)

- 10 Se llevó a cabo un experimento de XRPD a temperatura variable en la forma A, que mostró que al calentar la forma A se convierte en la forma B. A la luz de esta observación, los puntos de fusión para la forma A pueden reflejar el punto de fusión de la forma B. Punto de fusión: 180 °C (inicio 174 °C).

- 15 10-30 mg de material de forma A se agregaron a un vial de muestra, junto con un volumen suficiente de agua para lograr movilidad sin disolver completamente la muestra. Luego se agregó una bolita magnética y el vial se colocó sobre una placa de agitación a temperatura ambiente para agitar a aproximadamente 200-300 rpm durante 5 semanas. Luego la suspensión se aisló y se analizó por XRPD. Las mediciones se hicieron usando un difractómetro Bruker D4 (ongitud de onda de los rayos X 1,5418 Å fuente de Cu, voltaje 40 kV, emisión del filamento 40 mA), las muestras se giraron a 30 rpm para mejorar la estadística de conteo. Se obtuvieron patrones de XRPD en el rango de 2° a 40° θ usando un tamaño de paso de 0,00570° y un tiempo de conteo de 0,03 segundos por paso.
- 20

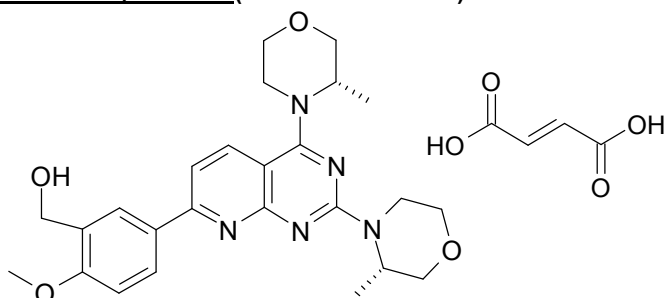
| Ángulo / ° 2θ (λ= 1,5418 Å) | Espaciado d/ Å | Intensidad relativa /% |
|-----------------------------|----------------|------------------------|
| 6,29 (6,3) | 14,03 (14,0) | 100,0 (100) |
| 9,19 (9,2) | 9,61 (9,6) | 4,2 (4) |
| 10,14 (10,1) | 8,72 (8,7) | 6,2 (6) |
| 13,26 (13,3) | 6,67 (6,7) | 4,2 (4) |
| 14,42 (14,4) | 6,14 (6,1) | 4,8 (5) |
| 18,86 (18,9) | 4,70 (4,7) | 17,8 (18) |
| 20,30 (20,3) | 4,37 (4,4) | 5,6 (6) |
| 21,99 (22,0) | 4,04 (4,0) | 10,1 (10) |

(Consulte la Figura 6 – Forma C)

Punto de fusión de la forma C medido por DSC 159 °C (inicio 148 °C).

- 25 **DSC:** Típicamente menos de 5 mg de material contenido en una bandeja para muestras se calentó a una temperatura en el rango de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento constante de 10 °C por minuto. Se usó gas de purga de nitrógeno con una velocidad de flujo 100 ml por minuto.

- 30 **Ejemplo 3c -Sal de fumarato de (5-{2,4-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]piridof[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (método alternativo)**



Se cargaron (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol preparado por el método alternativo (10,00 g, 20,6 mmol), ácido fumárico (2,63 g, 22,7 mmol), agua (84 ml) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (16,0 ml) en un reactor de 250 ml y se calentaron a reflujo (92 °C). La solución caliente se filtró para eliminar la materia extraña. El filtró se lavó con una mezcla de agua (17 ml) y espíritu metilado industrial 74 O.P. (3 ml) y se calentó hasta 60 °C. Se agregaron a los filtrados cristales de siembra de fumarato de fórmula 5a para iniciar la cristalización. La suspensión resultante se mantuvo a 60 °C durante 2 horas para establecer la cristalización y el crecimiento de cristales de tamaño adecuado. El producto deseado precipitó al enfriar aún más la suspensión. El producto se aisló, se lavó con espíritu metilado industrial 74 O.P. y se secó para producir 10,12 g de fumarato de (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol como un sólido amarillo.

Espectro NMR: ¹H NMR (400,132 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 – 1,36 (3H, d); 1,44 –1,52 (3H, d); 3,31-4,00 (14H, m); 4,19 (1H, d); 4,38 (1H, d); 4,59 (2H, s); 4,72 – 4,80 (2H, m ancho); 6,63 (2H, s); 7,15 (1H, d); 7,82 (1H, d); 8,12 (1H, dd); 8,35 (2H, s y d superpuestos).
PF 175-178 °C.

15 **Ejemplo 4**

Comparación de la bioaccesibilidad de la base libre y la sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a

Se evaluó la bioaccesibilidad de un compuesto de fórmula 5a en la forma de base libre y de sal de fumarato usando un modelo in vitro multicompartimentado TIM-1 (TNO Quality of Life, Países Bajos).

La evaluación inicial de las soluciones y suspensiones de la forma base libre a la concentración de 10 mg/mL y dosis de 200 mg y 500 mg se realizó usando un protocolo estándar (ayuno de lípidos con pH gástrico inicial de 2 y un tiempo medio gástrico de 30 minutos). Los resultados no mostraron diferencia o mostraron muy poca diferencia en la cantidad de fármaco disponible para absorción. (Consulte la Tabla 3)

Tabla 3 Bioaccesibilidad de la base libre del compuesto de fórmula 5a usando un modelo in vitro TIM-1

| | % de dosis | |
|------------------------------|--------------------|----------------------|
| | 200 mg de solución | 200 mg de suspensión |
| Absorción total en el yeyuno | 57,90 | 54,90 |
| Absorción total en el íleon | 22,10 | 23,50 |
| Absorción total en yey + íl | 80,00 | 78,40 |
| Efluente total en el íleon | 10,50 | 13,50 |
| Residuos y enjuagues totales | 6,30 | 5,80 |
| Recuperación total | 96,80 | 97,60 |
| | 500 mg de solución | 500 mg de suspensión |
| Absorción total en el yeyuno | 52,10 | 51,90 |
| Absorción total en el íleon | 23,80 | 23,40 |
| Absorción total en yey + íl | 75,90 | 75,40 |
| Efluente total en el íleon | 12,60 | 11,20 |
| Residuos y enjuagues totales | 5,00 | 5,20 |
| Recuperación total | 93,60 | 91,70 |

Sin embargo, a la dosis de 500 mg, las muestras in situ del compartimiento del duodeno mostraron mayores concentraciones en tiempos de muestreo más tempranos para la presentación en solución en comparación con la presentación en suspensión (consulte la Figura 7).

Esto planteó la inquietud de que un mayor pH gástrico y/o un menor tiempo de vaciado gástrico podría reducir la biodisponibilidad. Se llevó a cabo otro estudio con un pH gástrico inicial aumentado a 5 y un tiempo medio gástrico reducido a 20 min. En este estudio, se compararon dosis de 200 mg (en equivalentes de base libre) de suspensiones de 10 mg/mL de la base libre y de la sal de fumarato del compuesto de fórmula 5a (consulte la Tabla 4, Figura 8).

Tabla 4 Bioaccesibilidad de un compuesto de fórmula 5a (base libre y sal de fumarato) usando un modelo in vitro TIM-1

| Forma farmacéutica | 200 mg de suspensión de base libre pH gástrico 2 | 200 mg de suspensión de base libre pH gástrico 5 | 200 mg de suspensión de sal de fumarato pH gástrico 5 |
|------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Absorción total en el yeyuno | 54,90 | 17,91 | 58,57 |
| Absorción total en el íleon | 23,50 | 10,83 | 20,47 |
| Absorción total en yey + íl | 78,40 | 28,74 | 79,04 |
| Efluente total en el íleon | 13,50 | 47,46 | 9,16 |
| Residuos y enjuagues totales | 5,80 | 16,77 | 6,91 |
| Recuperación total | 97,60 | 92,96 | 95,12 |

Se concluyó que la sal de fumarato del compuesto de fórmula 5a dosificado como 200 mg (en equivalentes de base libre) de una suspensión de 10 mg/mL a pH gástrico elevado presentó la misma fracción bioaccesible que la base libre dosificada en condiciones estándar, reduciendo así el riesgo de variabilidad in vivo. Por lo tanto, se seleccionó la sal de fumarato para seguir trabajando.

Ejemplo 5

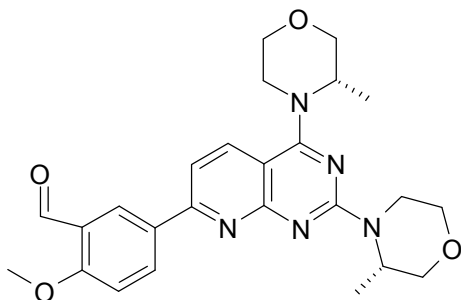
Estudio de estabilidad

Se investigó la estabilidad de la sal de fumarato del compuesto de fórmula 5a en el estado sólido para muestras almacenadas a 25 °C/60% de humedad relativa (HR) en bolsas de polietileno con doble revestimiento dentro de una caja de cartón duro para pruebas de estabilidad a largo plazo. Además, se realizaron pruebas de estabilidad acelerada y en condiciones de estrés a 40 °C/75% de HR y 50 °C/HA (humedad ambiente) en bolsas de polietileno con doble revestimiento dentro de cajas de cartón duro. Se realizó otra prueba en condiciones de estrés exponiendo las muestras a 40 °C/75% de HR y a temperatura ambiente en una cámara de luz (expuestas a un mínimo de 1,2 millones de lux-hora de luz visible y 200 vatio-hora/m² de luz UV), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 Estudio de estabilidad

| Prueba | Inicial | 1 mes, expuestas a 40°C/75% HR | 3 meses, expuestas a 25°/60% HR | 3 meses, expuestas a 40°/75% HR | 3 meses, 50 °C | 10 días, expuestas a la luz |
|--------------------------------------------------|---------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|
| Valoración (exentos de agua y solventes, % p/p) | 99,4 | 100,3 | 99,7 | 99,3 | 96,8 | 95,5 |
| Impurezas orgánicas | | | | | | |
| Impureza única principal (% p/p) | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,97 |
| Impurezas orgánicas totales ^a (% p/p) | 0,31 | 0,36 | 0,31 | 0,26 | 0,44 | 2,28 |
| Contenido de agua (% p/p) | 3,4 | 5,0 | 4,5 | 5,6 | 0,6 | 5,0 |

Los resultados mostraron que las muestras almacenadas a 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 50 °C HA no presentaron una degradación significativa en un período de 3 meses. Existe cierta evidencia de degradación térmica en la muestra almacenada a 50 °C. Luego de la exposición a la luz en condiciones de estrés, la muestra se oscureció en las superficies expuestas y se observó una pérdida en la valoración y el correspondiente aumento en las impurezas orgánicas. Un aldehído fue la principal impureza observada en esta muestra. Estos datos indican que la sal de fumarato del compuesto de fórmula 5a se puede almacenar a temperatura ambiente, sin embargo la protección contra la exposición a la luz puede reducir los efectos de degradación.

Impureza aldehído (masa molecular relativa 463,52)**Ejemplo de Referencia 6**Estudio de la composición y el proceso de selección

Los comprimidos se fabricaron usando procesos de granulación húmeda y compresión directa, usando la sal de fumarato de un compuesto de fórmula 5a y las composiciones que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 Estudio de las condiciones para la composición y el proceso de selección

| Corrida | Proceso | Nivel de fármaco | Relleno primario | Relleno secundario | Desintegrante | Lubricante | Aglutinante |
|---------|---------|------------------|------------------|--------------------|---------------|------------|-------------|
| 1 | Seco | 10 | Manitol | DCPA | L-HPC | SSF | PVP |
| 2 | Húmedo | 10 | CMC | DCPD | L-HPC | SSF | HPC |
| 3 | Seco | 10 | Manitol | DCPD | L-HPC | MgSt | HPC |
| 4 | Seco | 40 | CMC | DCPA | L-HPC | SSF | HPC |
| 5 | Húmedo | 40 | Manitol | DCPD | L-HPC | SSF | PVP |
| 6 | Húmedo | 40 | CMC | DCPD | SSG | MgSt | HPC |
| 7 | Húmedo | 10 | CMC | DCPA | L-HPC | MgSt | PVP |
| 8 | Húmedo | 10 | Manitol | DCPD | SSG | MgSt | PVP |
| 9 | Húmedo | 40 | Manitol | DCPA | L-HPC | MgSt | HPC |
| 10 | Húmedo | 10 | Manitol | DCPA | SSG | SSF | HPC |
| 11 | Seco | 40 | Manitol | DCPD | SSG | SSF | HPC |
| 12 | Seco | 40 | CMC | DCPD | L-HPC | MgSt | PVP |
| 13 | Húmedo | 40 | CMC | DCPA | SSG | SSF | PVP |
| 14 | Seco | 10 | CMC | DCPA | SSG | MgSt | HPC |
| 15 | Seco | 40 | Manitol | DCPA | SSG | MgSt | PVP |
| 16 | Seco | 10 | CMC | DCPD | SSG | SSF | PVP |

En el proceso seco, los ingredientes en polvo (que no son el lubricante) se cargaron en un mezclador adecuado y se mezclaron para producir una distribución uniforme de la sustancia farmacéutica (la sal de fumarato del compuesto de fórmula 5a). El lubricante se agregó a la mezcla antes del mezclado adicional. La mezcla se comprimió en forma de núcleos de comprimidos usando una prensa de una única estación para obtener comprimidos de la dureza, desintegración y aspecto requeridos.

En el proceso húmedo, los ingredientes en polvo (que no son el lubricante) se cargaron en un mezclador adecuado y se mezclaron para producir una distribución uniforme de la sustancia farmacéutica (la sal de fumarato de fórmula 5a). Se agregó agua gradualmente a los polvos con mezclado adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado (menos de 2% en peso). Luego los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz adecuado (tamaño de malla 1,0 mm) antes de agregar el lubricante que se agregó previo al mezclado. Los gránulos mezclados se comprimieron en forma de núcleos de comprimidos usando una prensa de una única estación para obtener comprimidos de la dureza, desintegración y aspecto requeridos.

Tabla 7 Estudio de las condiciones para la composición y el proceso de selección

| | 10% de base libre (25 mg/comprimido) | | 40% de base libre (100 mg/comprimido) | |
|----------------------------|-----------------------------------------|------|------------------------------------------|----|
| | mg/comp | % | mg/comp | % |
| Fumarato de fórmula 5a | 31,25 | 12,5 | 125 | 50 |
| Manitol o CMC ¹ | 156,25 | 62,5 | 62,5 | 25 |
| DCPD o DCPA ¹ | 37,5 | 15 | 37,5 | 15 |
| Desintegrante | 12,5 | 5 | 12,5 | 5 |
| Aglutinante | 10 | 4 | 10 | 4 |
| Lubricante | 2,5 | 1 | 2,5 | 1 |

¹ Las calidades para compresión directa se usaron en el proceso seco, y las calidades para granulación húmeda se usaron en el proceso húmedo –consulte la Tabla 1

Estos comprimidos se analizaron usando la prueba de valoración del compuesto descrita antes y el contenido de agua inmediatamente después de la preparación y después de períodos de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa (HR), como se muestra en la tabla 8.

5

Tabla 8 Resumen de los datos de estabilidad -composición y proceso de selección de comprimidos

| | | Inicial | 4 semanas de almacenamiento | | | |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|---------|-----------------------------|-----------------|-------|------------------|
| | | | 25 °C/ 60% HR | 40 □ | 70 □ | 70 °C/ 80% HR |
| Corrida 1 (25 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 23,80 | 23,97 | 23,82 | 22,24 | 21,41 |
| | Aldehído (%) | 0,34 | 0,38 | 0,42 | 2,10 | 2,81 |
| | Impurezas totales (%) | 1,25 | 1,30 | 1,34 | 4,36 | 6,13 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 1,73 | | No se determinó | | |
| Corrida 2 (25 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 25,89 | 24,88 | 25,85 | 25,50 | 23,52 |
| | Aldehído (%) | 0,46 | 0,41 | 0,52 | 2,03 | 0,86 |
| | Impurezas totales (%) | 1,53 | 1,38 | 1,53 | 3,93 | 3,00 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 3,91 | | No se determinó | | |
| Corrida 3 (25 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 22,97 | 22,72 | 23,05 | 23,23 | 22,70 |
| | Aldehído (%) | 0,32 | 0,30 | 0,44 | 1,07 | 0,45 |
| | Impurezas totales (%) | 1,21 | 1,18 | 1,33 | 2,46 | 1,56 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 2,74 | | No se determinó | | |
| Corrida 4 (100 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 90,61 | 91,76 | 95,15 | 96,47 | 91,37 |
| | Aldehído (%) | 0,29 | 0,27 | 0,29 | 0,59 | 0,37 |
| | Impurezas totales (%) | 1,16 | 1,15 | 1,22 | 1,63 | 1,41 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 4,36 | | No se determinó | | |
| Corrida 5 (100 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 101,27 | 94,57 | 98,29 | 97,06 | 94,83 |
| | Aldehído (%) | 0,29 | 0,25 | 0,28 | 0,89 | 0,39 |
| | Impurezas totales (%) | 1,33 | 1,17 | 1,23 | 2,05 | 1,54 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 4,35 | | No se determinó | | |
| Corrida 6 (100 mg, (mg/comprimido) | Fórmula 5a | 96,74 | 96,11 | 97,81 | 99,51 | 95,14 |

ES 2 398 423 T3

| | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-------|-------|-----------------|--------|-------|
| húmedo) | Aldehído (%) | 0,26 | 0,27 | 0,29 | 0,89 | 0,33 |
| | Impurezas totales (%) | 1,20 | 1,21 | 1,24 | 2,10 | 1,35 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 4,47 | | No se determinó | | |
| Corrida 7 (25 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 24,48 | 23,78 | 24,29 | 23,68 | 22,20 |
| | Aldehído (%) | 0,38 | 0,36 | 0,44 | 1,78 | 1,80 |
| | Impurezas totales (%) | 1,32 | 1,31 | 1,38 | 3,50 | 3,78 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 3,55 | | No se determinó | | |
| Corrida 8 (25 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 23,96 | 24,19 | 24,86 | 22,82 | 22,87 |
| | Aldehído (%) | 0,50 | 0,41 | 0,45 | 2,76 | 0,80 |
| | Impurezas totales (%) | 1,43 | 1,35 | 1,44 | 5,13 | 1,92 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 4,10 | | No se determinó | | |
| Corrida 9 (100 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 93,96 | 92,65 | 94,21 | 93,31 | 91,41 |
| | Aldehído (%) | 0,24 | 0,23 | 0,28 | 0,56 | 0,39 |
| | Impurezas totales (%) | 1,15 | 1,14 | 1,19 | 1,58 | 1,27 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 2,35 | | No se determinó | | |
| Corrida 10 (25 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 23,89 | 24,26 | 24,17 | 22,72 | 23,27 |
| | Aldehído (%) | 0,45 | 0,39 | 0,50 | 3,35 | 0,67 |
| | Impurezas totales (%) | 1,39 | 1,32 | 1,44 | 6,30 | 1,78 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 1,45 | | No se determinó | | |
| Corrida 11 (100 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 95,26 | 92,43 | 92,34 | 98,03 | 94,92 |
| | Aldehído (%) | 0,26 | 0,26 | 0,29 | 0,67 | 0,29 |
| | Impurezas totales (%) | 1,17 | 1,17 | 1,19 | 1,74 | 1,32 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 5,27 | | No se determinó | | |
| Corrida 12 (100 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 95,10 | 93,58 | 94,41 | 101,82 | 95,54 |
| | Aldehído (%) | 0,29 | 0,26 | 0,28 | 0,77 | 1,02 |
| | Impurezas totales (%) | 1,21 | 1,16 | 1,19 | 1,95 | 2,29 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 7,17 | | No se determinó | | |
| Corrida 13 (100 mg, húmedo) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 96,98 | 92,54 | 94,81 | 94,56 | 91,97 |
| | Aldehído (%) | 0,27 | 0,26 | 0,31 | 0,97 | 0,76 |
| | Impurezas totales (%) | 1,20 | 1,19 | 1,28 | 2,24 | 1,73 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 2,87 | | No se determinó | | |
| Corrida 14 (25 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 23,48 | 23,24 | 25,17 | 23,10 | 22,70 |
| | Aldehído (%) | 0,33 | 0,30 | 0,38 | 1,40 | 0,85 |
| | Impurezas totales (%) | 1,24 | 1,20 | 1,40 | 2,84 | 2,42 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 4,69 | | No se determinó | | |
| Corrida 15 (100 mg, | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 93,48 | 95,40 | 95,79 | 92,37 | 92,65 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|
| seco) | Aldehído (%) | 0,28 | 0,26 | 0,30 | 1,35 | 0,42 |
| | Impurezas totales (%) | 1,19 | 1,19 | 1,22 | 2,78 | 1,43 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 3,98 | | No se determinó | | |
| Corrida 16 (25 mg, seco) | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 24,21 | 21,84 | 24,69 | 27,10 | 23,79 |
| | Aldehído (%) | 0,39 | 0,33 | 0,39 | 1,95 | 1,34 |
| | Impurezas totales (%) | 1,32 | 1,17 | 1,35 | 3,99 | 3,49 |
| | Contenido de agua (% p/p) | 6,57 | | No se determinó | | |

Ejemplo de Referencia 7

Estudio de estabilidad (comprimidos de 10 y 100 mg. con recubrimiento A)

5

Una composición que contenía 25% de sal de fumarato de fórmula 5a, sin aglutinante, se seleccionó para un estudio adicional. Los núcleos de los comprimidos de 10 y 100 mg de concentración de principio activo se prepararon y se recubrieron con recubrimiento de película amarillo que tenía un alto contenido de pigmento de óxido de hierro y se investigaron en un estudio de estabilidad con temperatura y humedad variables.

10

La composición de un comprimido de 10 mg se muestra en la tabla 9.

Tabla 9 Comprimido de 10 mg (10 mg de fórmula 5a, relleno de manitol / fosfato dibásico de calcio anhidro)

| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del núcleo | Función |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------|
| Núcleo del comprimido | | | |
| Sal de fumarato de fórmula 5a | 12,5 | 25,0 | Sustancia farmacéutica |
| Manitol | 23,5 | 47,0 | Relleno |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 10,0 | 20,0 | Relleno |
| Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución | 3,5 | 7,0 | Desintegrante |
| Estearato de magnesio | 0,5 | 1,00 | Lubricante |
| Peso del núcleo del comprimido | 50,0 | | |
| Recubrimiento del comprimido (A) | | | |
| | mg/comprimido | % del peso del recubrimiento | Función |
| Alcohol polivinílico | 0,800 | 40,00 | Formador de película |
| Dióxido de titanio | 0,200 | 10,00 | Opacificador |
| Polietilenglicol 3350 | 0,404 | 20,20 | Plastificante |
| Óxido de hierro amarillo | 0,300 | 15,00 | Colorante |
| Talco | 0,296 | 14,80 | Antiadherente |
| | | % del peso del núcleo | |
| Peso nominal del recubrimiento | 2,000 | 4,00 | |

Los comprimidos se pueden preparar usando el proceso de granulación húmeda siguiente:

15

Se mezclaron juntos sal de fumarato de fórmula 5a (0,250 kg), manitol (Pearlitol™ 160 C, Roquette Freres S.A., 0,470 kg); fosfato dibásico de calcio anhidro (Calipharm A, Innophos, 0,200 kg); e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-21, Shin Etsu Chemical Co., 0,070 kg) en un mezclador de alto cizallamiento Collette Gral 10. Se pulverizó agua (0,150 kg, velocidad de agregado de 0,100 kg/minuto) en la mezcla y la mezcla se granuló durante aproximadamente 6,5 minutos. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz (tamaño de malla 9,5 mm). Los gránulos se secaron en una secadora de lecho fluido Vector FLM-3 (temperatura de entrada del aire 60 °C, velocidad de flujo del aire suficiente para fluidizar el lecho de gránulos) hasta un contenido de humedad < 2% p/p y los gránulos se secaron y se molieron usando un Quadro Comil 194 (malla del tamiz 0,062 pulgadas (1,6 mm), 400 rpm).

20

25

Dos de las porciones anteriores se combinaron y se agregaron 0,020 g de estearato de magnesio. El lote de 2 kg se transfirió a una mezcladora Pharmatech MB100 (tambor de 10 litros) y se mezcló. Luego la mezcla se comprimó en forma de comprimidos (peso de compresión 50 mg, planos, redondos, biconvexos de 4,5 mm de diámetro) usando una prensa para comprimidos Riva Piccola 500 (30.000 comprimidos por hora, fuerza de compresión 3 kN). Luego los comprimidos se recubrieron usando un equipo para recubrimiento O'Hara Labcoat II-X (tambor de 15 pulgadas) con

Opadry™ II amarillo (Colorcon 85F38196, solución acuosa de 200 g/kg). La solución de recubrimiento total aplicada es equivalente a 40 g/kg de Opadry por masa de los núcleos de los comprimidos.

La composición de un comprimido de 100 mg se muestra en la tabla 10.

5

Tabla 10 Comprimido de 100 mg (100 mg de fórmula 5a, relleno de manitol / fosfato dibásico de calcio anhidro)

| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del núcleo | Función |
|-------------------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------|
| Núcleo del comprimido | | | |
| Sal de fumarato de fórmula 5a | 125,0 | 25,0 | Sustancia farmacéutica |
| Manitol | 235,0 | 47,0 | Relleno |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 100,0 | 20,0 | Relleno |
| Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución | 35,0 | 7,0 | Desintegrante |
| Estearato de magnesio | 5,0 | 1,00 | Lubricante |
| Peso del núcleo del comprimido | 500,0 | | |
| Recubrimiento del comprimido (A) | | | |
| | mg/comprimido | % del peso del recubrimiento | Función |
| Alcohol polivinílico | 8,00 | 40,00 | Formador de película |
| Dióxido de titanio | 2,00 | 10,00 | Opacificador |
| Polietilenglicol 3350 | 4,04 | 20,20 | Plastificante |
| Óxido de hierro amarillo | 3,00 | 15,00 | Colorante |
| Talco | 2,96 | 14,80 | Antiadherente |
| | | % del peso del núcleo | |
| Peso nominal del recubrimiento | 20,0 | 4,0 | |

Los comprimidos de 100 mg se pueden preparar usando un método análogo al descrito para la preparación de comprimidos de 10 mg que se muestra en la tabla 9.

10

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad que cubría condiciones a largo plazo (25 °C/60% de HR), aceleradas (40 °C/75% de HR) y de estrés (50 °C HR ambiente) en lotes de comprimidos de 10 y 100 mg con recubrimiento de película amarillo preparados como se describe en las Tablas 9 y 10 que se almacenaron en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre estándar de cuello de rosca, revestido; y los resultados se resumen en la Tabla 11.

15

Tabla 11 Resumen de los datos de estabilidad para las composiciones de comprimidos de sal de fumarato de fórmula 5a con recubrimiento A

| | | Inicial | 4 semanas de almacenamiento | | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------|---------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| | | | 25°C/60% de HR | 40°C/75% de HR (cerrado) | 40°C/75% de HR (abierto) | 50°C |
| Comprimidos de 10mg | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 9,6 | 9,5 | 9,5 | 9,5 | 9,7 |
| | Impureza única principal (%) | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 | 0,16 |
| | Impurezas totales (%) | 0,36 | 0,38 | 0,41 | 0,37 | 0,46 |
| | Disolución (% de liberación después de 45 minutos) | 98 | 98 | 99 | 97 | 99 |
| Comprimidos de 100 mg | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 98 | 99 | 99 | 98 | 99 |
| | Impureza única principal (%) | 0,16 | 0,17 | 0,17 | 0,16 | 0,17 |
| | Impurezas totales (%) | 0,31 | 0,32 | 0,39 | 0,36 | 0,47 |
| | Disolución (% de liberación después de 45 minutos) | 99 | 100 | 99 | 99 | 100 |

No se observaron cambios significativos en la descripción, la valoración, los productos de degradación ni la disolución para las composiciones de comprimidos de sal de fumarato de fórmula 5a con recubrimiento A después del

almacenamiento durante un máximo de 4 semanas en las condiciones estudiadas. La magnitud de la degradación observada a la condición de 50 °C se considera aceptable para todas las concentraciones analizadas.

Ejemplo de Referencia 8

Estudio de fotoestabilidad (comprimidos de 10 y 20 mg, con recubrimiento B)

La composición de los núcleos de comprimidos del ejemplo 7 se seleccionó para un estudio adicional. Los núcleos de los comprimidos de 10 y 20 mg de concentración de principio activo se prepararon y se recubrieron con recubrimiento de película amarillo que tenía un bajo contenido de pigmento de óxido de hierro y se investigaron en un estudio de fotoestabilidad.

La composición de un comprimido de 10 mg se muestra en la tabla 12.

Tabla 12 Comprimido de 10 mg (10 mg de fórmula 5a, relleno de manitol / fosfato dibásico de calcio anhidro)

| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del núcleo | Función |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------|
| Núcleo del comprimido | | | |
| Sal de fumarato de fórmula 5a | 12,5 | 25,0 | Sustancia farmacéutica |
| Manitol | 23,5 | 47,0 | Relleno |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 10,0 | 20,0 | Relleno |
| Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución | 3,5 | 7,0 | Desintegrante |
| Estearato de magnesio | 0,5 | 1,00 | Lubricante |
| Peso del núcleo del comprimido | 50,0 | | |
| Recubrimiento del comprimido (B) | | | |
| | mg/comprimido | % del peso del recubrimiento | Función |
| Alcohol polivinílico | 0,800 | 40,00 | Formador de película |
| Dióxido de titanio | 0,470 | 23,50 | Opacificador |
| Polietilenglicol 3350 | 0,404 | 20,20 | Plastificante |
| Óxido de hierro amarillo | 0,030 | 1,50 | Colorante |
| Talco | 0,296 | 14,80 | Antiadherente |
| | | % del peso del núcleo | |
| Peso nominal del recubrimiento | 2,000 | 4,00 | |

Los núcleos de los comprimidos se pueden preparar usando, por ejemplo, el proceso de granulación húmeda descrito previamente (consulte el ejemplo 7). Luego los núcleos de los comprimidos se recubren usando un equipo para recubrimiento O'Hara Labcoat II-X con Opadry™ II amarillo (Colorcon 85F32410, solución acuosa de 200 g/kg). La solución de recubrimiento total aplicada es equivalente a 40 g/kg de Opadry por masa de los núcleos de los comprimidos.

La composición de un comprimido de 20 mg se muestra en la tabla 13.

Tabla 13 Comprimido de 20 mg (20 mg de fórmula 5a, relleno de manitol / fosfato dibásico de calcio anhidro)

| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del núcleo | Función |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------|
| Núcleo del comprimido | | | |
| Sal de fumarato de fórmula 5a | 25,0 | 25,0 | Sustancia farmacéutica |
| Manitol | 47,0 | 47,0 | Relleno |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 20,0 | 20,0 | Relleno |
| Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución | 7,0 | 7,0 | Desintegrante |
| Estearato de magnesio | 1,0 | 1,0 | Lubricante |
| Peso del núcleo del comprimido | 100,0 | | |
| Recubrimiento del comprimido (B) | | | |
| | mg/comprimido | % del peso del recubrimiento | Función |
| Alcohol polivinílico | 1,600 | 40,00 | Formador de película |
| Dióxido de titanio | 0,940 | 23,50 | Opacificador |
| Polietilenglicol 3350 | 0,808 | 20,20 | Plastificante |
| Óxido de hierro amarillo | 0,060 | 1,50 | Colorante |
| Talco | 0,592 | 14,80 | Antiadherente |

| | % del peso del núcleo | |
|--------------------------------|-----------------------|-----|
| Peso nominal del recubrimiento | 4,00 | 4,0 |

Los comprimidos de 20 mg se pueden preparar usando un método análogo al descrito para la preparación de las composiciones de comprimidos de 10 mg que se muestran en la tabla 12.

- 5 Se evaluó la fotoestabilidad para las composiciones de comprimidos de 10 mg y 20 mg descritas en las tablas 12 y 13 anteriores. Se aplicó una iluminación de no menos de 1,2 millones lux- hora y una energía cercana al ultravioleta integrada de no menos de 200 vatio-hora por metro cuadrado (Wh/m²) a los comprimidos de 10 mg y 20 mg con recubrimiento de película amarillo en una placa de Petri abierta, frascos de HDPE solos y frascos de HDPE en un envase secundario que consistía en una caja de cartón con separador de cartulina. Los datos de fotoestabilidad se presentan en las tablas 14 y 15.

Tabla 14 Comprimidos 10 mg

| Prueba | Inicial | Abierta | Frasco de HDPE | Frasco de HDPE en un envase secundario |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|----------------------------------------|
| Descripción | Comprimidos redondos, planos, biconvexos, con recubrimiento de película amarillo | NCH* | NCH* | NCH* |
| Disolución (45 minutos) | 99 | 99 | 100 | 100 |
| Principio activo (mg/comprimido) | 9,8 | 9,3 | 9,7 | 9,8 |
| Impureza única principal (%) | 0,13 | 2,50 | 1,13 | 0,12 |
| Impurezas totales (%) | 0,25 | 3,80 | 1,58 | 0,23 |

* NCH = sin cambios desde el tiempo de muestreo inicial

15 **Tabla 15 Comprimidos 20 mg**

| Prueba | Inicial | Abierta | Frasco de HDPE | Frasco de HDPE en un envase secundario |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|----------------------------------------|
| Descripción | Comprimidos redondos, planos, biconvexos, con recubrimiento de película amarillo | NCH* | NCH* | NCH* |
| Disolución (45 minutos) | 98 | 98 | 99 | 98 |
| Principio activo (mg/comprimido) | 19,5 | 18,9 | 19,4 | 19,5 |
| Impureza única (%) | 0,12% p/p | 1,75 | 0,49 | 0,13 |
| Impurezas totales (%) | 0,18 | 2,47 | 0,76 | 0,24 |

NCH = sin cambios desde el tiempo de muestreo inicial

- 20 Para los comprimidos con recubrimiento B, la degradación se produjo únicamente en los comprimidos sin envasar y los comprimidos envasados en frascos de HDPE. No se observaron degradación ni cambios significativos en los comprimidos envasados en frasco de HDPE dentro de un envase secundario de cartón. El envase que consiste en un frasco de HDPE en un envase secundario de caja de cartón con separador de cartulina puede por consiguiente mejorar los efectos de la luz sobre los comprimidos con recubrimiento B.

Ejemplo de Referencia 9

- 25 Estudio de estabilidad (comprimidos de 10, 20 y 100 mg, con recubrimiento B)

Se llevó a cabo la evaluación de la estabilidad para las composiciones de comprimidos de 10 mg y 20 mg descritas en las tablas 12 y 13 anteriores, y además para una composición de comprimidos de 100 mg como la que se muestra en la tabla 16.

5

Tabla 16 Comprimido de 100 mg (100 mg de fórmula 5a, relleno de manitol / fosfato dibásico de calcio anhidro)

| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del núcleo | Función |
|-------------------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------|
| Núcleo del comprimido | | | |
| Sal de fumarato de fórmula 5a | 125,0 | 25,0 | Sustancia farmacéutica |
| Manitol | 235,0 | 47,0 | Relleno |
| Fosfato dibásico de calcio anhidro | 100,0 | 20,0 | Relleno |
| Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución | 35,0 | 7,0 | Desintegrante |
| Estearato de magnesio | 5,0 | 1,00 | Lubricante |
| Peso del núcleo del comprimido | 500,0 | | |
| Recubrimiento del comprimido (B) | | | |
| Ingrediente | mg/comprimido | % del peso del recubrimiento | Función |
| Alcohol polivinílico | 8,000 | 40,00 | Formador de película |
| Dióxido de titanio | 4,700 | 23,50 | Opacificador |
| Polietilenglicol 3350 | 4,040 | 20,20 | Plastificante |
| Óxido de hierro amarillo | 0,300 | 1,50 | Colorante |
| Talco | 2,960 | 14,80 | Antiadherente |
| | | % del peso del núcleo | |
| Peso nominal del recubrimiento | 20,00 | 4,0 | |

Los comprimidos de 100 mg se pueden preparar usando un método análogo al descrito para la preparación de las composiciones de comprimidos de 10 mg que se muestran en la tabla 12.

10 Se realizó un estudio de estabilidad que cubría condiciones a largo plazo (25 °C/60% de HR), aceleradas (40 °C/75% de HR) y de estrés (50 °C HR ambiente) en lotes de comprimidos de 10, 20 y 100 mg con recubrimiento de película amarillo preparados según se describe en las Tablas 12, 13 y 16 que fueran almacenados en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierres estándar de cuello de rosca, recubierto; y los resultados se resumen en la Tabla 17.

15 **Tabla 17 Resumen de los datos de estabilidad para las composiciones de comprimidos de sal de fumarato de fórmula 5a con recubrimiento B**

| | Inicial | 4 semanas de almacenamiento | | | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------|------|
| | | 25°C/60% de HR | 40°C/75% de HR (cerrado) | 40°C/75% de HR (abierto) | 50°C | |
| Comprimidos de 10mg | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 9,8 | 9,7 | 9,7 | 9,5 | 9,7 |
| | Impureza única principal (%) | 0,13 | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,15 |
| | Impurezas totales (%) | 0,25 | 0,25 | 0,27 | 0,23 | 0,34 |
| | Disolución (% de liberación después de 45 minutos) | 99 | 99 | 100 | 101 | 100 |
| Comprimidos de 20 mg | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 19,5 | 19,4 | 19,3 | 19,0 | 19,2 |
| | Impureza única principal (%) | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 0,15 |
| | Impurezas totales (%) | 0,18 | 0,24 | 0,26 | 0,23 | 0,33 |
| | Disolución (% de liberación después de 45 minutos) | 98 | 98 | 100 | 99 | 99 |
| Comprimidos de 100 mg | Fórmula 5a (mg/comprimido) | 99 | 100 | 101 | 100 | 102 |
| | Impureza única principal (%) | 0,13 | 0,12 | 0,13 | 0,13 | 0,14 |
| | Impurezas totales (%) | 0,19 | 0,24 | 0,29 | 0,26 | 0,54 |

ES 2 398 423 T3

| | Inicial | 4 semanas de almacenamiento | | | 50°C |
|----------------------------------------------------|---------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| | | 25°C/60% de HR | 40°C/75% de HR (cerrado) | 40°C/75% de HR (abierto) | |
| Disolución (% de liberación después de 45 minutos) | 97 | 96 | 95 | 97 | 96 |

5 No se observaron cambios significativos en la descripción, la valoración, los productos de degradación ni la disolución para las composiciones de comprimidos de sal de fumarato de fórmula 5a con recubrimiento B después del almacenamiento durante un máximo de 4 semanas en las condiciones estudiadas. La magnitud de la degradación observada a la condición de 50 °C se considera aceptable para todas las concentraciones analizadas.

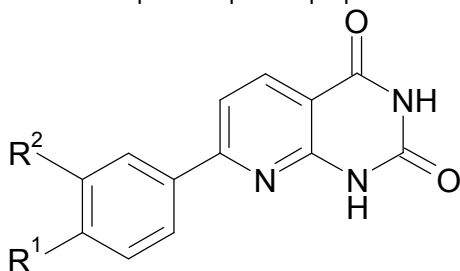
Bibliografía

En la presente se hace referencia a los siguientes documentos.

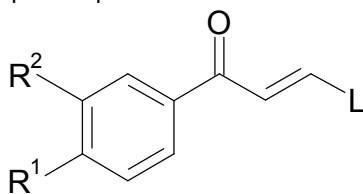
- 1) Brown, *et al.*, *Nature*, **369**, 756-758 (1994)
- 2) Chiu, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **91**, 12574-12578 (1994)
- 5 3) Sabatini, *et al.*, *Cell*, **78**, 35-43, (1994)
- 4) Sabers, *et al.*, *J Biol Chem*, **270**, 825-822 (1995)
- 5) Abraham, *Curr Opin Immunol*, **8**, 412-418 (1996)
- 6) Schmelze and Hall, *Cell*, **103**, 253-262 (2000)
- 7) Burnett, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **95**, 1432-1437 (1998)
- 10 8) Terada, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci*, **91**, 11477-11481 (1994)
- 9) Jeffries, *et al.*, *EMBO J*, **16**, 3693-3704 (1997)
- 10) Bjornsti and Houghton, *Nat Rev Cancer*, **4**, 335-348 (2004)
- 11) Gingras, *et al.*, *Genes Dev*, **13**, 1422-1437 (1999)
- 12) Gingras, *et al.*, *Genes Dev*, **15**, 807-826 (2001)
- 15 13) Neuhaus, *et al.*, *Liver Transplantation*, **7**, 473-484 (2001)
- 14) Woods and Marks, *Ann Rev Med*, **55**, 169-178 (2004)
- 15) Dahia, *Endocrine-Related Cancer*, **7**, 115-129 (2000)
- 16) Cristofano and Pandolfi, *Cell*, **100**, 387-390 (2000)
- 17) Samuels, *et al.*, *Science*, **304**, 554 (2004)
- 20 18) Huang and Houghton, *Curr Opin Pharmacol*, **3**, 371-377 (2003)
- 19) Sawyers, *Cancer Cell*, **4**, 343-348 (2003)
- 20) Huang and Houghton, *Curr Opin in Invest Drugs*, **3**, 295-304 (2002)
- 21) Brunn, *et al.*, *EMBO J*, **15**, 5256-5267 (1996)
- 22) Edinger, *et al.*, *Cancer Res*, **63**, 8451-8460, (2003)
- 25 23) Lawrence, *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol*, **279**, 199-213 (2004)
- 24) Eshleman, *et al.*, *Cancer Res*, **62**, 7291-7297 (2002)
- 25) Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977)
- 26) Green, T. and Wuts, P., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley and Sons (1999).
- 27) "Handbook of Pharmaceutical Additives", 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information
- 30 Resources, Inc., Endicott, New York, USA).
- 28) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- 29) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2nd edition, 1994.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1,



- 5 donde
 R^1 es hidrógeno o OR^3 ;
 R^2 es CH_2OR^4 , CN , CO_2R^5 o $CONR^6R^7$;
 R^3 es un grupo C_{1-4} alquilo;
 R^4 es un grupo $-COR^8$ donde R^8 es un grupo C_{3-6} alquilo secundario o un grupo
 10 C_{4-6} alquilo terciario;
 R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo, un carbociclilo, un carbociclil C_{1-4} alquilo, un heterociclilo o heterociclil C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí,
 15 C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxí C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo;
 20 R^6 es hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxí C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo; y
 25 R^7 es un grupo C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxí C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo,
 30 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2



- 40 donde
 R^1 es hidrógeno o OR^3 ;
 R^2 es CH_2OR^4 , CN , CO_2R^5 o $CONR^6R^7$;
 R^3 es un grupo C_{1-4} alquilo;
 R^4 es un grupo $-COR^8$ donde R^8 es un grupo C_{3-6} alquilo secundario o un grupo C_{4-6} alquilo terciario;
 45 R^5 es un grupo C_{1-4} alquilo, un carbociclilo, un carbociclil C_{1-4} alquilo, un heterociclilo o heterociclil C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxí,
 C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, hidroxí C_{1-6} alquilo, hidroxí C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, bis(C_{1-6} alquil)amino, amino C_{1-6} alquilo, (C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, bis(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo, ciano C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfonil(C_{1-6} alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcanoil(C_{1-6} alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6} alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6} alquil)carbamoilo;
 50

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo,

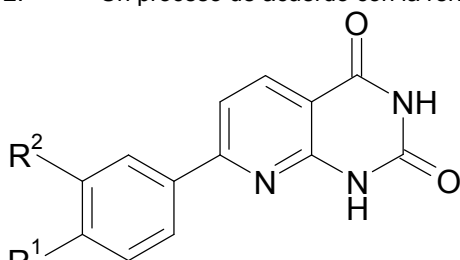
5 C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y

10 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo,

15 C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y

L es un grupo saliente, con un equivalente de uracilo sustituido en la posición 6.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula 1,



20 donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

25 R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

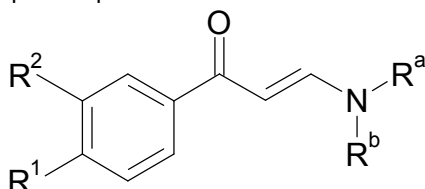
R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo; y

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo;

30 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a



35 donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo;

40 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbociclilo, un carbocicliilC₁₋₆alquilo, un heterociclilo y un heterocicliilC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo,

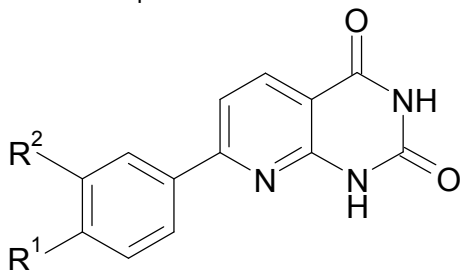
45 C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxilC₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

50 C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y

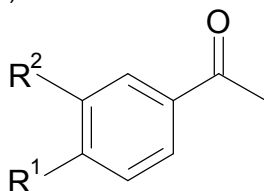
donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, con 6-aminouracilo.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de un compuesto de fórmula 1



que comprende

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo

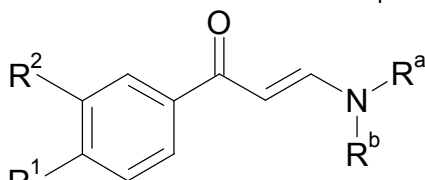
C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo; y

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo

con un derivado de aminometileno para dar un compuesto de fórmula 2a



donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo

C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo; y

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo C₁₋₆alquilo, un carbociclilo, un carbocicliilC₁₋₆alquilo, un heterociclilo y un heterocicliilC₁₋₆alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo,

C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados con N, O o S y donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi,

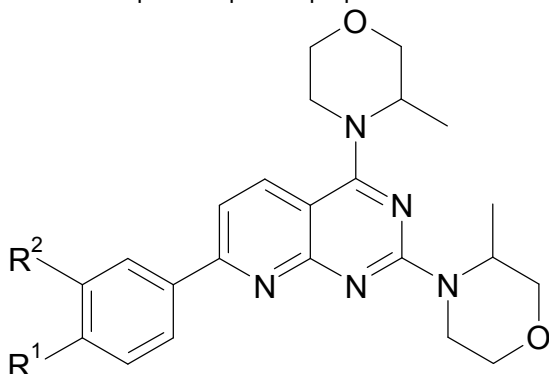
C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,

y

ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2a con 6-aminouracilo para dar un compuesto de fórmula 1.

4. Un proceso para la preparación de un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5



donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno o un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbocicliloC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterocicliloC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo,

C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi,

C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;

R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi,

C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y

R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxiloC₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo,

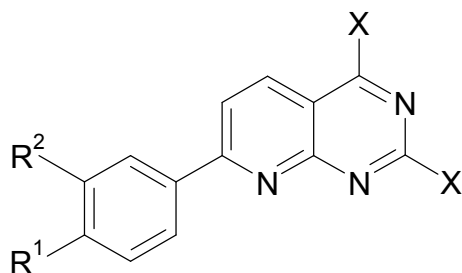
C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₁₋₆alquilsulfonil(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,

que comprende

(i) preparar un compuesto de fórmula 1 mediante cualquiera de los procesos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula 4



donde X es un halógeno,

(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina,

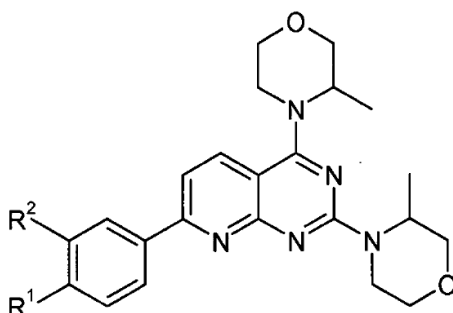
(iv) opcionalmente eliminar los grupos protectores para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5,

5 (v) y opcionalmente aislar el compuesto de fórmula 5 como una sal.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 donde el compuesto de fórmula 5 se aísla como una sal de fosfato, sulfato, sulfato ácido, malato, citrato, tartrato o fumarato.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 donde el compuesto de fórmula 5 se aísla como una sal de fumarato.

10 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 para la preparación de un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5



donde

R¹ es hidrógeno o OR³;

15 R² es CH₂OR⁴, CN, CO₂R⁵ o CONR⁶R⁷;

R³ es un grupo C₁₋₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno o un grupo -COR⁸ donde R⁸ es un grupo C₃₋₆alquilo secundario o un grupo C₄₋₆alquilo terciario;

20 R⁵ es un grupo C₁₋₄alquilo, un carbociclilo, un carbocicliloC₁₋₄alquilo, un heterociclilo o heterocicliloC₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo,

25 C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxíC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonylo, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo;

30 R⁶ es hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxíC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alcoxi,

35 C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo, (C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonylo, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo; y

40 R⁷ es un grupo C₁₋₄alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, hidroxíC₁₋₆alquilo, hidroxíC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, bis(C₁₋₆alquil)amino, aminoC₁₋₆alquilo,

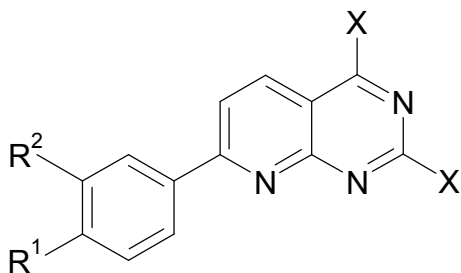
(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, bis(C₁₋₆alquil)aminoC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilsulfonylo, C₁₋₆alquilsulfonylamino, C₁₋₆alquilsulfonyl(C₁₋₆alquil)amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfamoilo, bis(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, C₁₋₆alcanoilamino,

C₁₋₆alcanoil(C₁₋₆alquil)amino, carbamoilo, C₁₋₆alquilcarbamoilo y bis(C₁₋₆alquil)carbamoilo,

que comprende

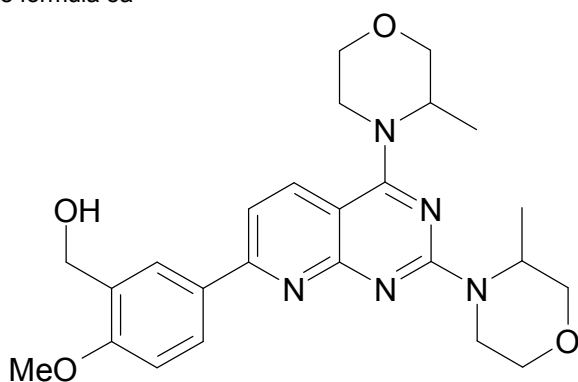
45 (i) preparar un compuesto de fórmula 1 mediante cualquiera de los procesos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de fórmula 4



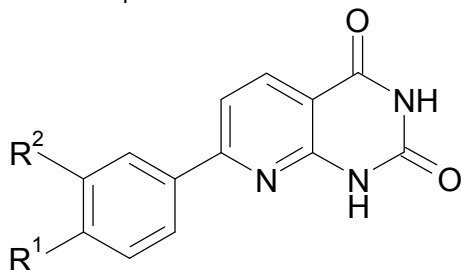
donde X es un halógeno,

- 5 (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina,
 (iv) opcionalmente eliminar los grupos protectores para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5,
 y donde un compuesto de fórmula 5 se convierte en otro compuesto de fórmula 5 mediante reacciones estándar de sustitución aromática o mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales.
 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 para la preparación de un inhibidor de la quinasa
 10 mTOR de fórmula 5a

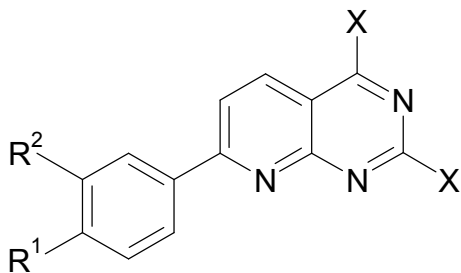


, o una de sus sales, que comprende

- (i) preparar un compuesto de fórmula 1



- 15 donde
 R¹ es OCH₃;
 R² es CH₂OCOC(CH₃)₃ o CO₂CH₃;
 mediante uno o más de los procesos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3,
 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con un agente halogenante para dar un compuesto de
 20 fórmula 4



donde X es un halógeno,

- (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con metilmorfolina, y
 (iv) o bien
 25 cuando R² es CH₂OCOC(CH₃)₃ hidrolizar este grupo protector éster para dar un inhibidor de la quinasa
 mTOR de fórmula 5a
 o

ES 2 398 423 T3

cuando R² es CO₂CH₃ reducir este grupo éster para dar un inhibidor de la quinasa mTOR de fórmula 5a, y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula 5a en una sal.

Patrón de difracción de rayos X de la sal de fosfato

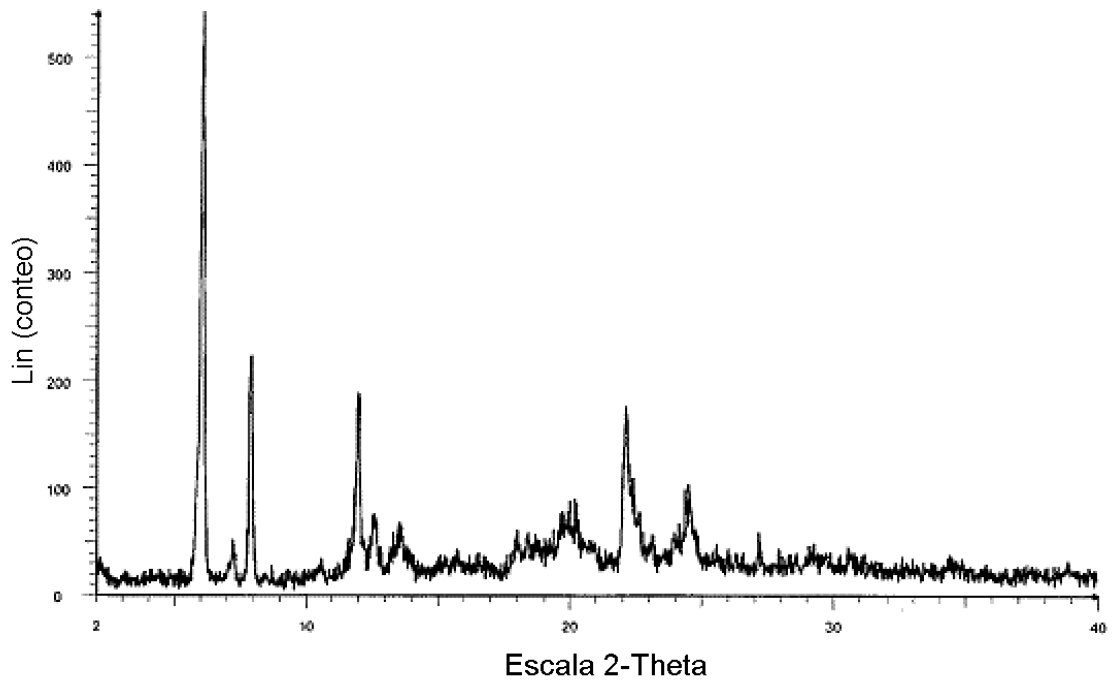


Figura 1

Patrón de difracción de rayos X de la sal de D-tartrato

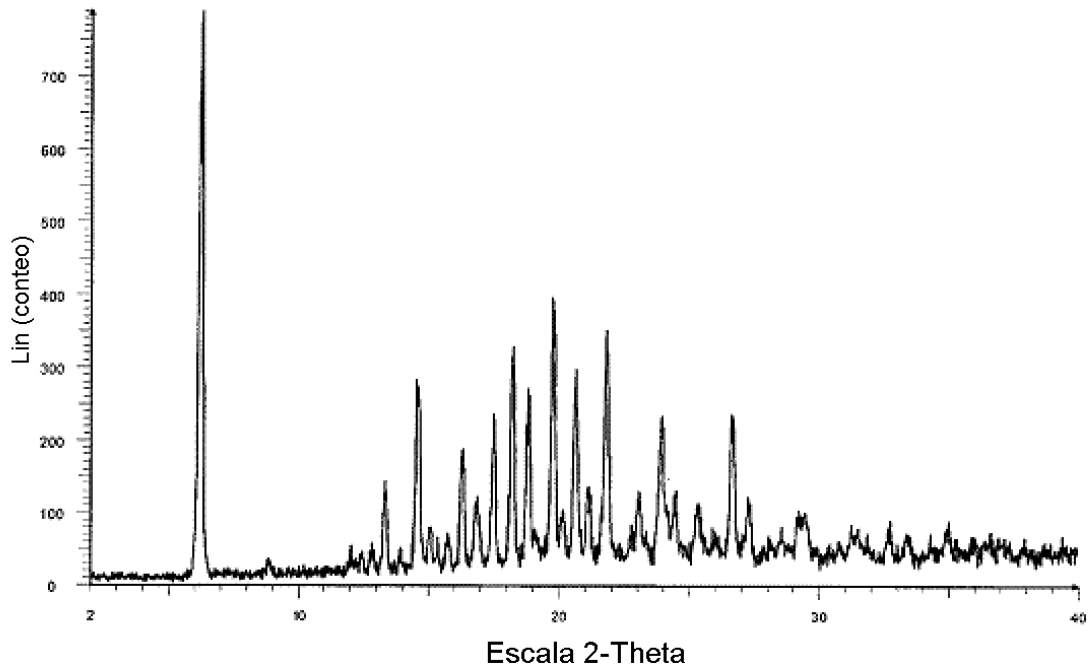


Figura 2

**Patrón de difracción de rayos X de la sal de D-tartrato
después de secar durante toda la noche**

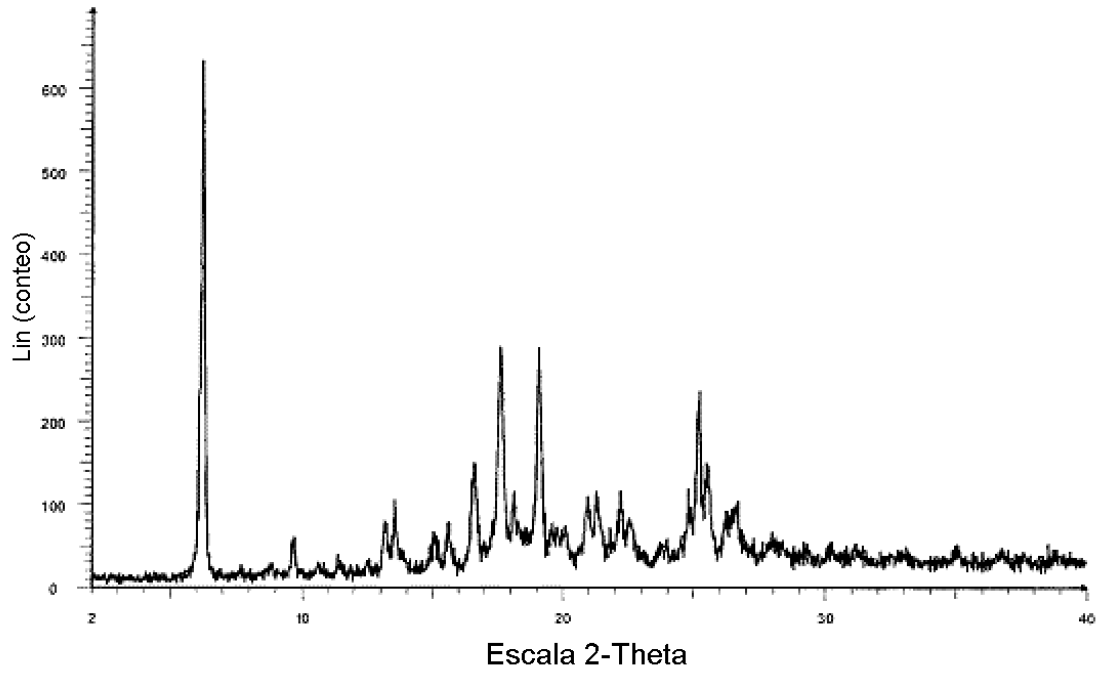


Figura 3

Patrón de difracción de rayos X de la sal de fumarato
Forma A

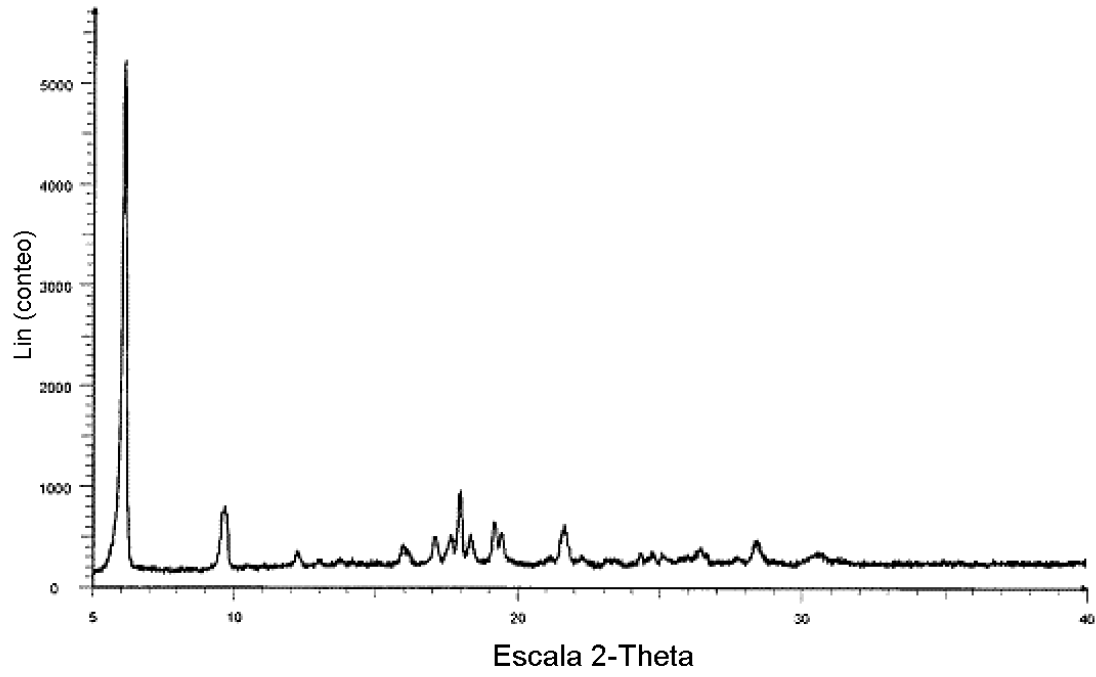


Figura 4

Patrón de difracción de rayos X de la sal de fumarato

Forma B

(patrón del polvo recogido a 5% de humedad relativa)

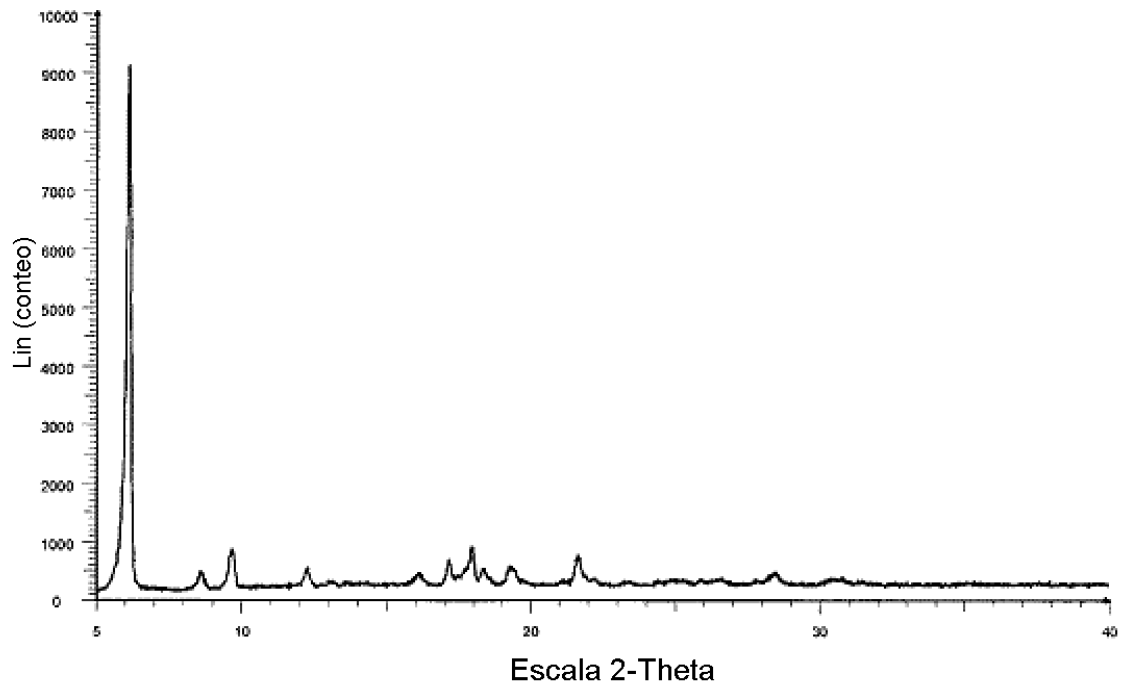


Figura 5

Patrón de difracción de rayos X de la sal de fumarato

Forma C

(muestra agitada en agua durante 5 semanas)

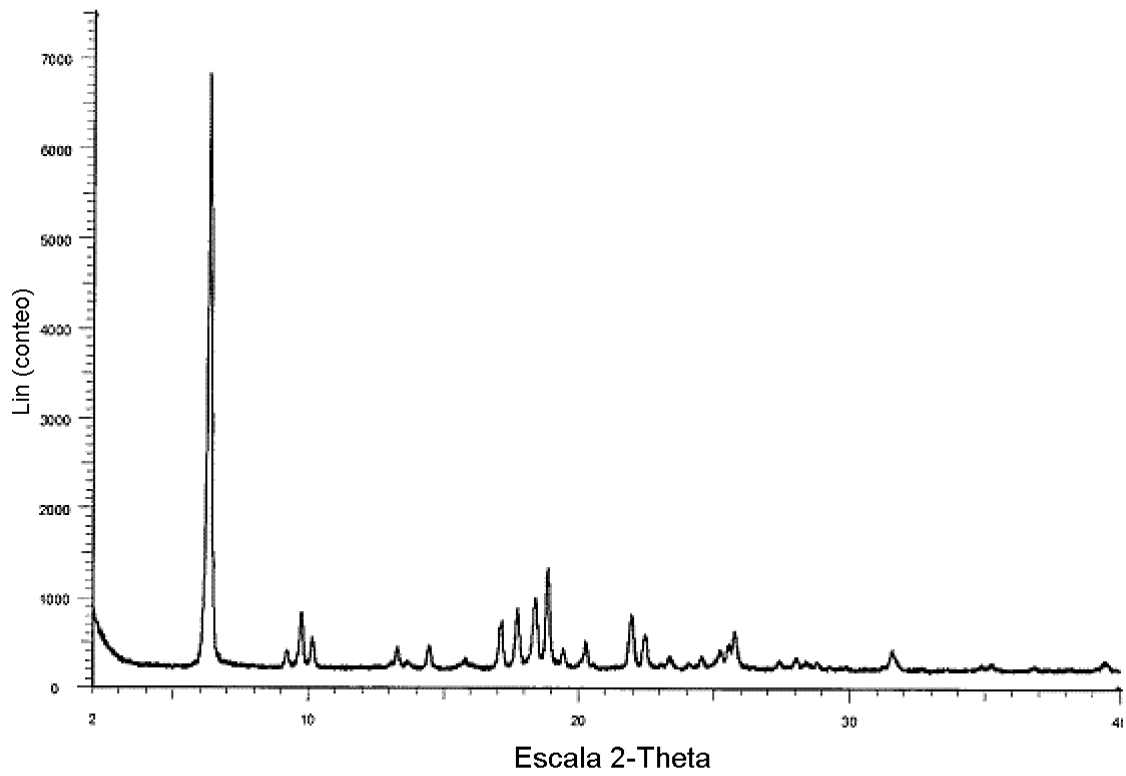


Figura 6

Muestras in situ del compartimiento del duodeno

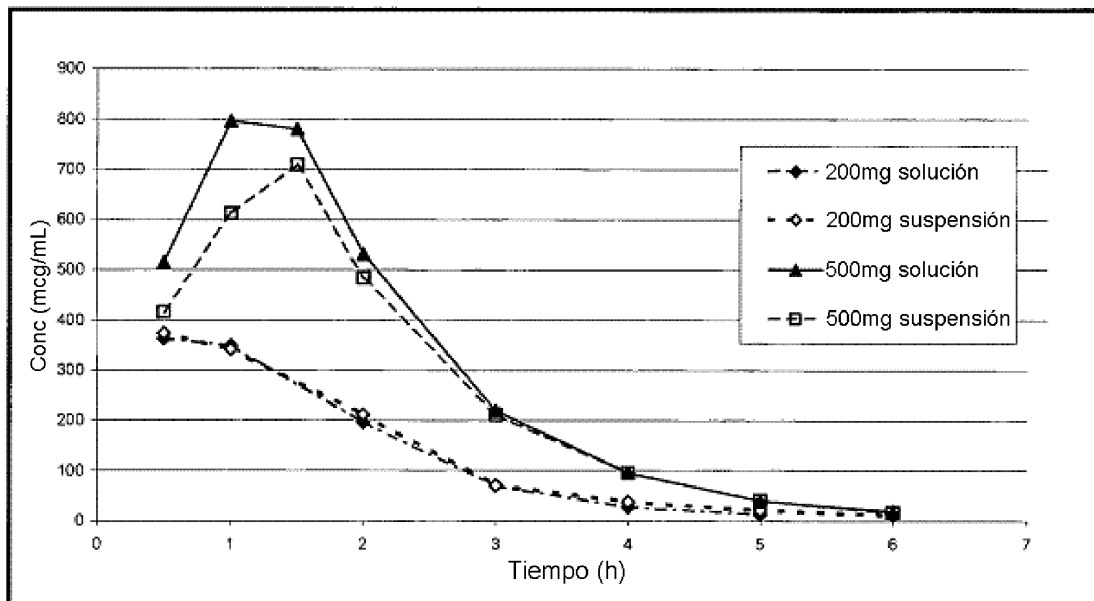


Figura 7

Bioaccesibilidad de la base libre y la sal de fumarato de fórmula 5a usando un modelo in vitro TIM-1

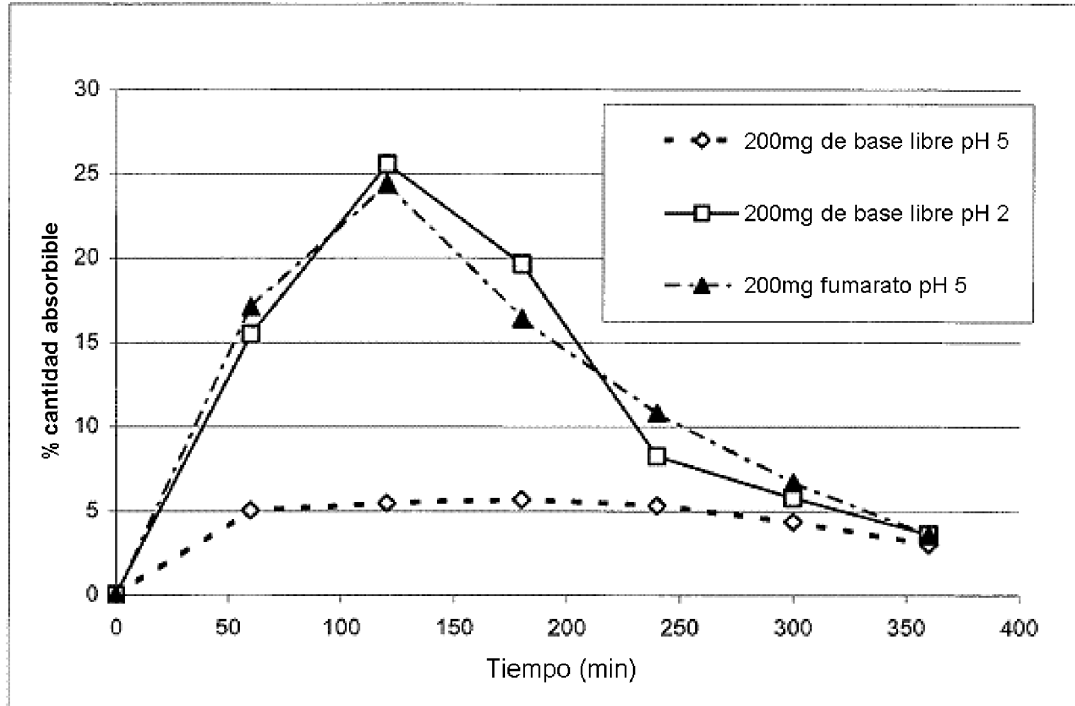


Figura 8