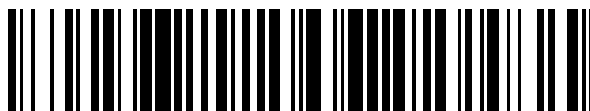


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 965**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2008 E 08806983 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2215087**

54 Título: **Sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina**

30 Prioridad:

05.09.2007 US 970030 P

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

03.04.2014

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080 , US**

72 Inventor/es:

TAYLOR, STEFAN, COLIN, JOHN

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 452 965 T3

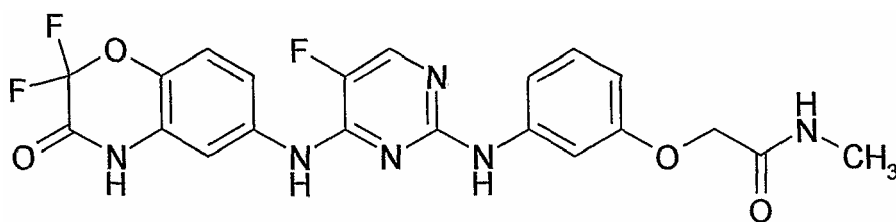
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina

La presente invención se refiere a la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina y a composiciones farmacéuticas que comprenden y a procedimientos para preparar un compuesto de este tipo. La invención se refiere además al uso de la sal y sus composiciones en el tratamiento de diversos estados, particularmente en el tratamiento de estados inflamatorios tales como asma.

El compuesto N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina, que tiene la fórmula estructural (I):



(I)

se da a conocer en el documento WO-A-03/063794 como ejemplo 7.3.907 en la página 440. El compuesto, que también se conoce como 2-{3-[4-(2,2-difluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]fenoxi}N-metil-acetamida, es uno de un género de compuestos que se da a conocer que son inhibidores de la cinasa Syk y por tanto útiles en el tratamiento de estados inflamatorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se indica que los compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica en su forma libre o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable (páginas 70-71). Se menciona específicamente una composición farmacéutica adecuada para inhalación que comprende uno de los compuestos y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón (página 72).

Si un compuesto va a desarrollarse como fármaco, es importante proporcionar una forma de ese compuesto (comúnmente conocido como principio activo) que pueda prepararse y purificarse de manera fiable a gran escala, que sea estable y que no se degrade en almacenamiento. Tales características se encuentran normalmente en un principio activo que es cristalino y de alto punto de fusión; un sólido cristalino de alto punto de fusión tiende a ser fácil de purificar mediante recristalización y estable en almacenamiento. Además, el principio activo debe ser adecuado para su formulación en una forma farmacéutica elegida según la vía de administración prevista. Para su formulación como polvo seco adecuado para inhalación, la falta de higroscopicidad es particularmente importante con el fin de obtener buenas características de flujo. La compatibilidad con excipientes convencionales tales como lactosa y almidón es un requisito obligatorio adicional. Además, el principio activo requerirá habitualmente procesamiento con el fin de conseguir un tamaño de partícula adecuado para inhalación y cualquier forma cristalina debe ser estable durante tal procesamiento de manera que las propiedades del producto final sean predecibles y fiables. En resumen, si un compuesto es o no adecuado para su comercialización como fármaco depende de encontrar una forma del compuesto con una combinación única de propiedades determinadas según la vía de administración prevista.

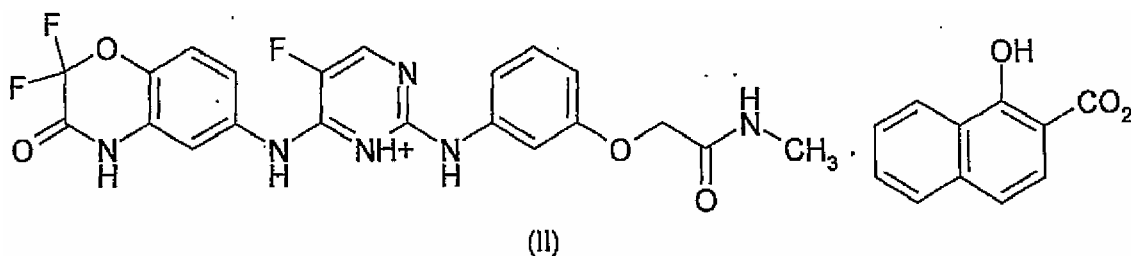
La forma libre de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina dada a conocer en el documento WO-A-03/063794 no es adecuada para su comercialización como fármaco ya que es predominantemente amorfa, o existe en una forma cristalina desordenada y es propensa a hidratación y solvatación. Por tanto, hay la necesidad de proporcionar una nueva forma de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina que tenga las características requeridas. La formación de sal es una posible vía de investigación, pero las propiedades de las sales son difíciles de predecir y, peor todavía, el compuesto no formará sales con muchos ácidos comunes farmacéuticamente aceptables. Muchas formas de sal que sí se forman, tales como las sales de mesilato, fumarato, hemifumarato, bromhidrato, clorhidrato, D-tartrato, hemisulfato e isetonato, tienen una o más propiedades insatisfactorias tales como mala cristalinidad y la propensión a formar hidratos y/o solvatos.

Sin embargo, como resultado de una investigación extensa, ha sido posible ahora diseñar una forma de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina que tiene un conjunto único de características que la hacen ideal para su administración en una formulación de polvo seco. La sal de xinafoato es altamente cristalina, tiene un punto de fusión de aproximadamente 233°C, es esencialmente no higroscópica y puede micronizarse mediante molino de chorro sin inducir ningún cambio en la

forma cristalina. Además, muestra buena estabilidad cuando se combina con lactosa monohidratada y se almacena en condiciones agresivas de calor y humedad y la combinación de lactosa se aerosoliza bien cuando se usa conjuntamente con inhaladores convencionales de polvo seco.

- 5 Por tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina, que tiene la estructura mostrada en la fórmula (II) a continuación. Xinafoato es el nombre común para 1-hidroxi-2-naftoato. Debe indicarse que esta molécula puede representarse en varias formas tautoméricas diferentes dependiendo de la localización del protón, siendo todas ellas equivalentes.

10

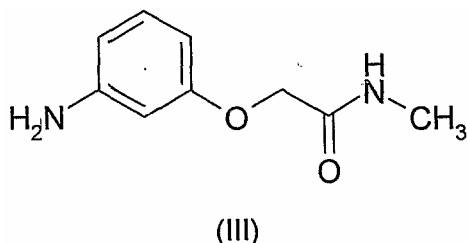


- 15 La invención proporciona además: la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina para su uso como medicamento; la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina para su uso en el tratamiento de un estado para el que está indicado un inhibidor de la cinasa Syk; el uso de la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un inhibidor de la cinasa syk; una composición farmacéutica que comprende la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad para la que está indicada un inhibidor de la cinasa syk que comprende la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. Enfermedades preferidas para las que está indicado un inhibidor de Syk son enfermedades respiratorias inflamatorias tales como asma, rinitis y EPOC, particularmente asma.

- 20 La sal de xinafoato puede prepararse disolviendo N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina y entre 1 y 1,1 equivalentes molares de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en la cantidad mínima de un disolvente orgánico adecuado y enfriando la disolución lentamente, con agitación opcionalmente, hasta que la sal precipita de la disolución. Disolventes adecuados son acetona, acetonitrilo y metil etil cetona (MEC), conteniendo cada uno opcionalmente una pequeña cantidad de agua (por ejemplo menos del 10%). Metil etil cetona es particularmente adecuada y se usa preferiblemente con aproximadamente un 5% en volumen de agua. Los reactivos se disuelven normalmente en el disolvente a una temperatura superior a la temperatura ambiente pero por debajo del punto de ebullición del disolvente.

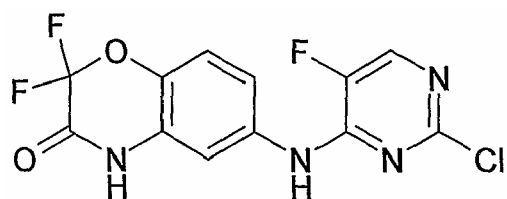
- 30 Puede prepararse N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina mediante los métodos generales y específicos dados a conocer en el documento WO-A-03/063794. Por ejemplo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

40



con un compuesto de fórmula

45

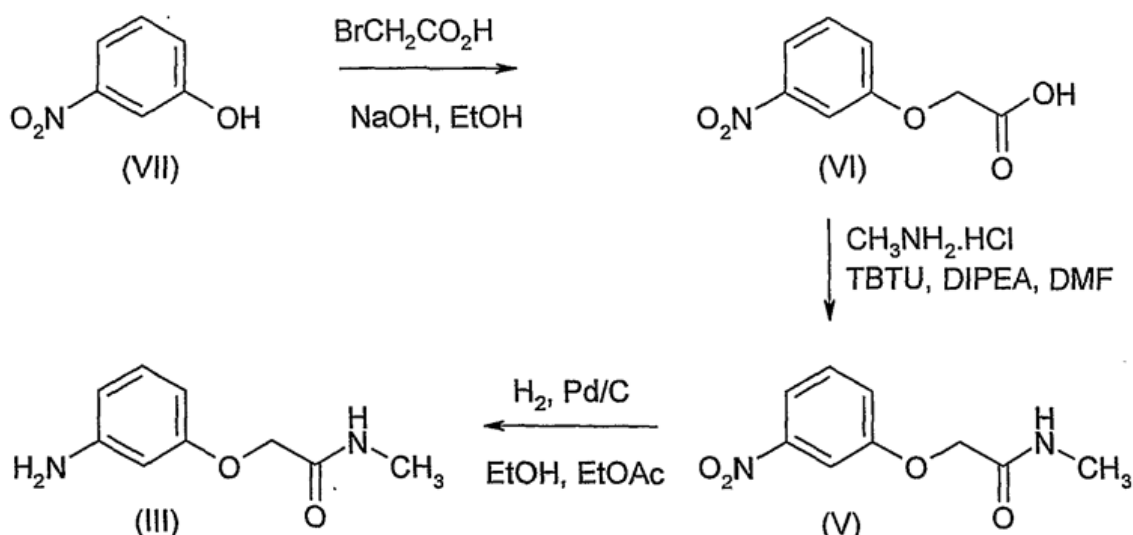


(IV).

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol tal como alcohol isoamílico o alcohol isopropílico, y en presencia de un catalizador de ácido tal como ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo de la mejor manera a una elevada temperatura. Si se selecciona alcohol amílico como disolvente, por ejemplo, se prefiere una temperatura de aproximadamente 100°C.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (III) mediante la ruta expuesta en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1



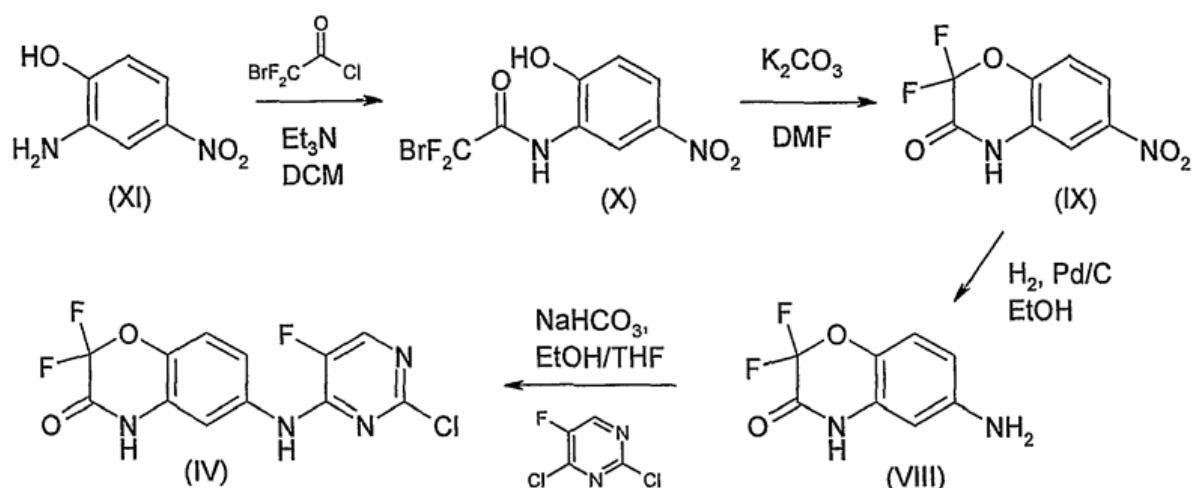
Puede prepararse un compuesto de fórmula (III) reduciendo el grupo nitro en un compuesto de fórmula (V). En un procedimiento preferido, se usa hidrogenación. Normalmente, se trata una disolución del compuesto de fórmula (V) en un disolvente orgánico adecuado, tal como una mezcla de etanol (EtOH) y acetato de etilo (EtOAc), con un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbono, y se expone a gas de hidrógeno. El hidrógeno se aplica habitualmente a una presión por encima de la atmosférica, preferiblemente a 30 libras por pulgada cuadrada (psi).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (V) condensando el ácido de fórmula (VI) con metilamina, o una sal de la misma (tal como la sal de clorhidrato). Puede usarse en principio cualquier agente de condensación adecuado para la formación de enlaces amida, pero se prefiere el uso de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU). La condensación catalizada por TBTU se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado, tal como N,N-dimetilformamida (DMF), y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (VI) alquilando 3-nitrofenol (VII) con ácido bromoacético. La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado, tal como agua o etanol acuoso (EtOH), en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio (NaOH), y a elevada temperatura, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente elegido.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) mediante la ruta expuesta en el esquema 2 a continuación.

Esquema 2



Puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina. En un procedimiento típico, se trata una disolución de los reactivos en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol (EtOH) o una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (THF), con una base tal como hidrogenocarbonato de sodio.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) mediante la reducción del grupo nitro en un compuesto de fórmula (IX). En un procedimiento preferido, se usa hidrogenación. Normalmente, se trata una disolución del compuesto de fórmula (IX) en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol (EtOH), con un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbono, y se expone a gas de hidrógeno. El hidrógeno se aplica habitualmente a una presión por encima de la atmosférica, preferiblemente a 30 libras por pulgada cuadrada (psi).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (IX) mediante la ciclación de un compuesto de fórmula (X). En un procedimiento típico, se trata una disolución de un compuesto de fórmula (X) en un disolvente orgánico adecuado, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o acetato de isopropilo, con una base, tal como carbonato de potasio, y se calienta, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando se elige DMF como disolvente, se prefiere una temperatura de aproximadamente 120°C. Cuando se elige acetato de isopropilo como disolvente, se prefiere una temperatura de aproximadamente 85°C.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (X) mediante la acilación de la anilina de fórmula (XI) con cloruro de 2-bromo-2,2-difluoroacetilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano (DCM) o acetonitrilo, en presencia de una base, tal como trietilamina. La reacción es exotérmica y por tanto puede requerirse enfriamiento, por ejemplo hasta 0°C.

La presente invención incluye todas las formas marcadas isotópicamente farmacéuticamente aceptables y cristalinas de la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina. En una forma marcada isotópicamente, se reemplazan uno o más átomos por un átomo o átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los isótopos adecuados incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; y azufre, tal como ^{35}S . Determinados compuestos marcados isotópicamente, tales como los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para estos fines en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las preparaciones y ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

N4-[(2,2-Difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina es un inhibidor de la cinasa Syk y puede inhibir la desgranulación de células inmunitarias, tales como mastocitos, basófilos, neutrófilos y/o eosinófilos. Puede ser útil, en forma de la sal de xinafoato dada a conocer mediante la presente invención y de otra forma, en el tratamiento de los siguientes estados:

• Enfermedades de las vías respiratorias obstructivas, restrictivas o inflamatorias tratables de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva, restrictiva o inflamatoria tal como:

- 5 ○ asma, en particular asma atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial atópica, asma no atópica, asma bronquial, asma no alérgica, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones fisiopatológicas, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por emociones, asma extrínseca provocada por factores medioambientales, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por o asociada con infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma incipiente, síndrome de lactantes sibilantes, bronquiolitis, asma variante con tos o asma inducida por fármacos;
- 10 ○ hipersensibilidad bronquial a agentes medioambientales;
- 15 ○ rinitis o sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal;
- 20 ○ enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad obstructiva crónica de los pulmones (EOCP), enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (EOCVR) u obstrucción de las vías respiratorias pequeñas de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO), neumonía en organización crónica (COP), bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis folicular o disnea asociada con la misma;
- 25 ○ bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis crónica, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptocócica y bronquitis vesicular;
- 30 ○ bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacular, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, fibrosis quística, síndrome de Kartagener, bronquiectasia seca o bronquiectasia folicular;
- 35 ○ síndromes eosinofílicos pulmonares de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular neumonía eosinofílica aguda (idiopática o debida a fármacos o parásitos), eosinofilia pulmonar simple, síndrome de Loeffler, eosinofilia pulmonar tropical, neumonía eosinofílica crónica, micosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), síndrome de Churg-Strauss o síndrome hipereosinofílico idiopático;
- 40 ○ enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) o fibrosis pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis fibrosante criptogénica, alveolitis fibrosante, EPI o fibrosis pulmonar asociada con enfermedad del tejido conjuntivo (eritematosis de lupus sistémico, enfermedad del tejido conjuntivo mixto, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjörgen, esclerosis sistémica, esclerodermia, artritis reumatoide), neumonía intersticial habitual (NIH), neumonía intersticial descamativa (NID), enfermedad pulmonar granulomatosa, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, histiocitosis X, granulomatosis de células de Langerhan, neumonitis por hipersensibilidad, alveolitis alérgica extrínseca, silicosis, neumonía eosinofílica crónica, linfangioleiomatosis, EPI inducida por fármacos o fibrosis pulmonar, EPI inducida por radiación o fibrosis pulmonar, proteinosis alveolar, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), rechazo de trasplante de pulmón, EPI o fibrosis pulmonar debida a exposición medioambiental/ocupacional, BONO, POC, bronquiolitis fibrosa obliterante, bronquiolitis folicular, neumonitis intersticial aguda idiopática (síndrome de Hamman Rich) o síndromes de hemorragia alveolar;
- 50 ○ pneumoconiosis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular aluminosis o enfermedad de los trabajadores de bauxita, antracosis o asma de los mineros, fibrosis masiva progresiva (FMP), asbestosis o asma de los instaladores de tuberías, calicosis o enfermedad de los canteros, ptilosis provocada por inhalación del polvo de plumas de avestruz, siderosis provocada por la inhalación de partículas de hierro, silicosis o enfermedad de los molineros, bisinosis o asma por polvo de algodón o pneumoconiosis por talco;
- 55 ○ síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto o lesión pulmonar aguda de cualquier tipo, etiología o patogénesis;
- 60 ○ trastornos por aspiración de cualquier tipo, etiología o patogénesis que conducen a neumonitis por aspiración o neumonía por aspiración;
- 65 ○ hemorragia alveolar de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular un miembro del grupo que consiste en hemorragia pulmonar idiopática, hemorragia alveolar debida a fármacos u otros agentes exógenos, hemorragia alveolar asociada con VIH o trasplante de médula ósea o hemorragia alveolar autoinmunitaria (por ejemplo asociada

con eritematosis de lupus sistémico, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis pauciinmunitaria);

○ laringitis o faringitis aguda o crónica;

5 ○ tos de cualquier tipo, etiología o patogénesis en particular tos idiopática o tos asociada con enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), fármacos, hipersensibilidad bronquial, asma, EPOC, EOCP, EOCVR, bronquitis, bronquiectasia, síndromes eosinofílicos pulmonares, neumoconiosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, trastornos por aspiración, rinitis, laringitis o faringitis;

10 • anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 de cualquier etiología;

15 • trastornos cutáneos atópicos, alérgicos, autoinmunitarios o inflamatorios de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eccema alérgico o atópico, liquen plano, mastocitosis, eritema nodoso, eritema multiforme, pénfigo familiar benigno, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar, penfigoide ampoloso, epidermólisis ampollosa, dermatitis herpetiforme, psoriasis, urticaria mediada por el sistema inmunitaria, urticaria mediada por el complemento, urticaria inducida por material urticariogénico, urticaria inducida por agentes físicos, urticaria inducida por estrés, urticaria idiopática, urticaria aguda, urticaria crónica, angioedema, urticaria colinérgica, urticaria fría en la forma dominante autosómica o en la forma adquirida, urticaria de contacto, urticaria gigante o urticaria papulosa;

20 • conjuntivitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular conjuntivitis actínica, conjuntivitis catarral aguda, conjuntivitis contagiosa aguda, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis atópica, conjuntivitis catarral crónica, conjuntivitis purulenta o conjuntivitis vernal;

25 • esclerosis múltiple de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular esclerosis múltiple progresiva primaria o esclerosis múltiple remitente recurrente;

30 • enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular trastornos hematológicos autoinmunitarios, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, esclerosis sistémica, polimialgia reumática, dermatomiositis, polimiositis, policondritis, granulomatosis de Wegener, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, enfermedades inflamatorias del intestino autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil o diabetes mellitus tipo I, queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis epidémica, glomerulonefritis con o sin síndrome nefrótico, glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía de cambios mínimos, trastornos autoinmunitarios asociados con enfermedad pulmonar intersticial y/o fibrosis pulmonar o trastornos cutáneos autoinmunitarios o inflamatorios;

40 • enfermedad inflamatoria del intestino (EII) de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular colitis colagenosa, colitis poliposa, colitis transmural, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (EC);

45 • hipertensión pulmonar de cualquier tipo, etiología o patogénesis incluyendo hipertensión arterial pulmonar, hipertensión venosa pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica e hipertensión pulmonar debida a trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar;

50 • artritis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artropatía por pirofosfato, periartrosis calcificada aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis asociada con un trastorno del tejido conjuntivo (por ejemplo eritematosis de lupus sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, esclerodermia), sarcoidosis, polimialgia reumática, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondilosis cervical, artritis vertebral, artritis juvenil (enfermedad de Still), amiloidosis, hiperostosis vertebral anquilosante (enfermedad de Forrestier), síndrome de Behçet, artritis inducida por fármacos, fiebre mediterránea familiar, síndrome de hipermovilidad, osteocondritis disecante, osteocondromatosis, reumatismo palindrómico, sinovitis villonodular pigmentada, policondritis recidivante, síndrome de disfunción con dolor temporomandibular o artritis asociada con hiperlipidemia;

60 • un trastorno relacionado con eosinófilos de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular síndromes eosinófilos pulmonares, aspergiloma, granulomas que contienen eosinófilos, angeítis granulomatosa alérgica o síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa (PAN) o vasculitis necrotizante sistémica;

65 • uveítis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular inflamación de toda o parte de la úvea, uveítis anterior, iritis, ciclitis, iridociclitis, uveítis granulomatosa, uveítis no granulomatosa, uveítis façoantigénica, uveítis posterior, coroiditis o coriorretinitis;

- choque septicémico de cualquier tipo, etiología o patogénesis;
- trastornos de deposición/resorción ósea, incluyendo osteoporosis y osteopenia;
- 5 • trastornos linfoproliferativos (por ejemplo linfoma, mieloma);
- VIH o trastornos relacionados con SIDA;
- 10 • infección, especialmente infección debida a virus en la que tales virus aumentan la producción de TNF- α en su huésped, o en la que tales virus son sensibles a la regulación por incremento de TNF- α en su huésped de modo que su replicación u otras actividades vitales sufren un impacto adverso, incluyendo un virus que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus y herpesvirus incluyendo *Herpes zoster* y *Herpes simplex*;
- 15 • infecciones fúngicas y por levaduras en las que la levadura u hongo es sensible a la regulación por incremento por TNF- α o provoca la producción de TNF- α en el huésped, por ejemplo, meningitis fúngica, particularmente cuando se administra conjuntamente con otros fármacos de elección para el tratamiento de infecciones por hongos y levaduras sistémicas, incluyendo pero sin limitarse a, polimixinas (por ejemplo polimicina B), imidazoles (por ejemplo clotrimazol, econazol, miconazol y ketoconazol), triazoles (por ejemplo fluconazol e itranazol) y anfotericinas (por
- 20 ejemplo anfotericina B y anfotericina B liposómica); y
- infecciones micobacterianas por ejemplo debidas a tuberculosis por *Mycobacterium*.

25 La sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo(1,4)oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina (a continuación en el presente documento denominada compuesto de la invención) puede administrarse sola pero generalmente se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente

30 sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración del compuesto de la invención y métodos para su preparación. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición (Mack Publishing Company, 1995).

35

El compuesto de la invención puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a partir de la boca.

40

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen materiales particulados, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo llenas de líquido), gomas de mascar, materiales multi y nanoparticulados, geles, disolución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

45

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden normalmente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

50

El compuesto de la invención también puede usarse en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

55

Para formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el compuesto de la invención puede constituir desde el 1% en peso hasta el 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente desde el 5% en peso hasta el 60% en peso de la forma farmacéutica.

60

Además, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde el 1% en peso hasta el 25% en peso, preferiblemente desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de la forma farmacéutica.

65

También se usan generalmente aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido.

- Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhídra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.
- Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde el 0,2% en peso hasta el 1% en peso del comprimido.
- Los comprimidos también pueden contener generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde el 0,25% en peso hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,5% en peso hasta el 3% en peso del comprimido.
- Otros posibles componentes de comprimidos incluyen antioxidantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.
- Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0% en peso hasta aproximadamente el 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de disgregante y desde aproximadamente el 0,25% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de lubricante.
- Las combinaciones de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante compactación con rodillos para formar comprimidos. Las combinaciones de comprimidos o porciones de combinaciones alternativamente pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, solidificarse en estado fundido o extruirse antes de la preparación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no; incluso puede encapsularse.
- La formulación de comprimidos se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- El compuesto de la invención también puede administrarse por vía oral en forma de una película oral consumible para uso humano o veterinario. Una película de este tipo es normalmente una forma farmacéutica de película delgada hinchable con agua o soluble en agua flexible que puede disolverse rápidamente o es mucoadhesiva y comprende normalmente el compuesto de la invención, un polímero de formación de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- El polímero de formación de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y normalmente está presente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso.
- Otros posibles componentes de películas incluyen antioxidantes, agentes colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.
- Las películas según la invención se preparan normalmente mediante secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un papel o soporte de apoyo desprendible. Esto puede realizarse en un túnel u horno de secado, normalmente una secadora-recubridora combinada, o mediante secado por congelación o secado a vacío.
- Pueden formularse formulaciones sólidas para administración oral para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la patente estadounidense n.º 6.106.864. Se encontrarán detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO-A-00/35298.
- El compuesto de la invención también puede administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Tal administración parenteral puede ser por medio de la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal,

intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

5 Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferiblemente a un pH de desde 3 hasta 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como disolución no acuosa estéril o como una forma que va a usarse conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

10 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Pueden formularse formulaciones para administración parenteral para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, el compuesto de la invención puede formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto de la invención. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de poli(ácido *D*-láctico-coglicólico) (PGLA).

15

20 El compuesto de la invención también puede administrarse por vía tópica a la piel o la mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración (véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999)).

25

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™).

30

Pueden formularse formulaciones para administración tópica para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (o bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol a partir de un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. La administración en forma de un polvo seco a partir de un inhalador de polvo seco es una forma particularmente preferida de administración.

35

40

El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador contiene una disolución o suspensión del compuesto de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del agente activo, un propelente/propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

45

Antes de su uso en una formulación en suspensión o de polvo seco, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro espiral, molino de chorro de lecho fluido, tratamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

50

Pueden formularse cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

55

60

Una formulación en disolución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar desde 1 µl hasta 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

65

Pueden añadirse agentes aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a administración inhalada/intranasal.

5 Pueden formularse formulaciones para administración inhalada/intranasal para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación puede determinarse por medio de una válvula que administra una cantidad medida. La dosis diaria global puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo de todo el día.

15 El compuesto de la invención puede administrarse por vía rectal o por vía vaginal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado. El compuesto de la invención también puede administrarse por la vía ocular o auditiva.

20 El compuesto de la invención puede combinarse con una entidad macromolecular soluble, tal como una ciclodextrina o un derivado adecuado de la misma o un polímero que contiene polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

25 Complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir como portador, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

30 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto de la invención estará normalmente en el intervalo de 0,002 mg/kg a 100 mg/kg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, puede encontrarse fuera del intervalo típico facilitado en el presente documento.

35 Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

40 Pueden administrarse ventajosamente inhibidores de la cinasa Syk, tales como el compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, particularmente en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma. Los ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen: (i) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de 5-lipoxigenasa (FLAP); (ii) antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄; (iii) antagonistas de receptores de histamina incluyendo antagonistas de H₁, H₃ y H₄; (iv) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de receptores adrenérgicos α_1 y α_2 para su uso como descongestivo nasal; (v) antagonistas del receptor muscarínico M₃ o agentes anticolinérgicos; (vi) inhibidores de PDE, por ejemplo PDE₃, PDE₄ y PDE₅; (vii) teofilina; (viii) cromoglicato de sodio; (ix) inhibidores de COX, inhibidores de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (AINE); (x) glucocorticosteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides); (xi) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas; (xii) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α); (xiii) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (xiv) antagonistas de receptores de cinina B₁ y B₂; (xv) agentes inmunosupresores; (xvi) inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP); (xvii) antagonistas de receptores de taquicinas NK₁, NK₂ y NK₃; (xviii) inhibidores de elastasa; (xix) agonistas del receptor de adenosina A_{2a}; (xx) inhibidores de urocinasa; (xxi) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D₂; (xxii) moduladores de la ruta de NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK; (xxiii) moduladores de rutas de señalización de citocinas tales como un inhibidor de p38 MAP cinasa o JAK cinasa; (xxiv) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos; (xxv) antibióticos; (xxvi) inhibidores de HDAC; (xxvii) inhibidores de PI3 cinasa; (xxviii) agonistas β_2 ; y (xxix) compuestos duales activos como agonistas β_2 y antagonistas del receptor muscarínico M₃. Los ejemplos preferidos de tales agentes terapéuticos incluyen: (a) glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona; (b) antagonistas del receptor muscarínico M₃ o agentes anticolinérgicos incluyendo sales de ipratropio tales como el bromuro, sales de tiotropio tales como el bromuro, sales de oxitropio tales como el bromuro, perenzepina y telenzepina; y (c) agonistas β_2 incluyendo salbutamol, terbutalina, bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol. Cualquiera de los agentes mencionados específicamente puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

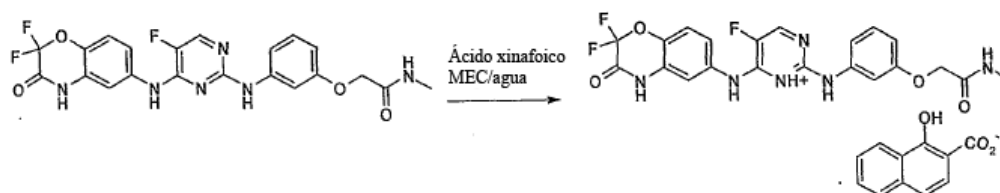
65

Cuando es deseable administrar una combinación de compuestos activos, pueden combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta.

- 5 Un kit de este tipo comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene el compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, frasco dividido o bolsa de aluminio dividida. Un ejemplo de un kit de este tipo es el paquete de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
- 10 Un kit de este tipo es particularmente adecuado para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, formas farmacéuticas orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas una frente a otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende normalmente directrices para su administración y puede dotarse de un denominado recordatorio.

15 Ejemplo preparativo

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidindiamina.



- 20 Se calentó una suspensión de 2-[3-[4-(2,2-difluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]fenoxi]N-metil-acetamida (1,18 kg, 2,49 mmol, 1 equiv.) en metil etil cetona (MEC) (23,6 l, 20 ml/g) hasta 55°C, tras lo cual se añadió agua (1,18 l, 1 ml/g), dando como resultado una disolución. Se hizo pasar la disolución a través de un filtro para su clarificación, entonces se mantuvo a 55°C durante 1 hora. La posterior adición de una disolución libre de motas preformada de ácido 1-hidroxi-2-naftoico (515 g, 2,74 mol, 1,1 equiv) en MEC (4,72 l, 4 ml/g) dio como resultado la precipitación de un sólido blanco después de ~ 10 min. Se enfrió la reacción hasta temp. ambiente, se agitó durante la noche (18 horas) y entonces se enfrió hasta 5°C durante 2 horas antes de la filtración. Se lavó el sólido filtrado con MEC (2 x 2,36 l, 2 x 2 ml/g) y se secó a presión reducida a 50°C durante 16 horas. Se aisló el producto, sal de ácido 1-hidroxi-2-naftoico de 2-[3-[4-(2,2-difluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)5-fluoro-pirimidin-2-ilamino]fenoxi]N-metil-acetamida, como un sólido blanco (1,32 kg, 80%).

- 35 Cuando se analizó mediante RMN de protón convencional (300 MHz, d_6 -DMSO), la sal de xinafoato proporciona el siguiente espectro: δ 2,65 (d, J 4,5 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,46-6,52 (m, 1 H), 7,10 (t, J 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 8,14 (d, J 4,0 Hz, 1 H), 8,26-8,32 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,90-11,96 (m, 1H).

- 40 Cuando se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) (se calentaron 8,588 mg de la muestra desde 25 hasta 250°C a 20°C por minuto usando un instrumento Perkin Elmer Diamond DSC con inyector automático y una cubeta de aluminio ventilada con una pared lateral de 4 orificios y tapa con gas de flujo de nitrógeno), la sal de xinafoato muestra un pico de fusión endotérmico pronunciado a 233°C \pm 2°C. Se muestra el perfil de DSC en la figura 1.

- 45 Cuando se caracteriza por difracción de rayos X de polvo (PXRD), la sal de xinafoato proporciona el patrón mostrado en la figura 2. Se proporcionan los picos característicos en la tabla 1 a continuación. Los picos característicos principales están a 8,0, 8,9, 11,6, 24,5 y 27,7 grados dos theta (\pm 0,1 grado).

Tabla 1 - Picos de PXRD característicos

Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)
8,0	68,7	22,4	16,5
8,9	36,5	23,0	24,1
11,6	42,6	23,2	19,9
13,2	42,5	23,5	22,8

13,5	23,8	23,6	20,9
14,0	18,7	24,1	38,1
15,3	15,0	24,5	100,0
15,6	17,4	24,7	20,6
16,1	44,5	26,6	41,1
16,4	20,1	27,5	12,3
17,3	14,5	27,7	73,7
17,5	21,4	28,1	14,1
17,8	30,3	29,3	16,6
19,0	28,9	29,5	11,4
19,8	54,0	31,2	11,8
20,0	28,8	32,4	14,4
20,4	13,0	33,4	22,5
22,1	15,0		

- 5 Se determinó el patrón de difracción de rayos X de polvo usando un difractómetro de rayos X de polvo Bruker-AXS Ltd D4 equipado con un cargador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, una ranura de divergencia de haz automática y un detector PSD Vantec-1. Se preparó la muestra para el análisis mediante montaje sobre una montura de muestras de oblea de silicio de fondo bajo. Se hizo rotar la muestra mientras se irradiaba con rayos X K- α_1 de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) funcionando el tubo de rayos X a 40 kV/30 mA. Se realizaron los análisis con el goniómetro funcionando en el parámetro de modo continuo para un recuento de 0,2 segundos por etapa de 0,018° a lo largo de un intervalo dos theta de 2° a 55°. Se seleccionaron manualmente los picos usando un software de evaluación Bruker-AXS Ltd. Se recogieron los datos a 21°C.
- 10 Tal como apreciará el experto, las intensidades relativas de los diversos picos en la tabla 1 proporcionadas a continuación pueden variar debido a varios factores tales como por ejemplo efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que está analizándose o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden desplazarse por variaciones en la altura de la muestra pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente tal como se define en la tabla 1 proporcionada. El experto apreciará también que mediciones realizadas usando una longitud de onda diferente darán como resultado desplazamientos diferentes según la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Tales patrones de PXRD alternativos generados por el uso de longitudes de onda alternativas son no obstante representaciones del mismo material.
- 15 Los picos de PXRD principales que se han simulado a partir de un análisis de rayos X de monocristal se enumeran en la tabla 2 a continuación y el patrón simulado correspondiente se muestra en la figura 3.
- 20

Tabla 2 - Picos de PXRD simulados característicos

Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2-Theta (grados)	Intensidad relativa (%)
8,0	72,5	18,9	11,7
8,9	41,3	19,0	13,2
9,4	10,5	19,9	15,8
11,4	11,5	20,1	25,1
11,6	43,0	23,0	15,2
13,5	16,6	23,2	11,5
14,0	19,2	23,5	10,2
15,3	13,3	23,6	12,1
15,7	10,2	24,1	28,5
16,0	14,3	24,4	14,1
16,1	17,6	24,5	100,0
16,4	17,1	24,7	11,9

17,5	19,4	27,7	58,5
17,9	20,3		

- 5 Cuando se caracterizan por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR), la sal de xinafoato proporciona el patrón mostrado en la figura 4. Se muestra la región de huella de forma expandida en la figura 5. Se proporcionan los picos característicos en la tabla 3 a continuación (d = débil, f = fuerte, m = medio). Los picos característicos principales son 1228 (m), 1152 (m), 1078 (f) y 858 (f).

Tabla 3 - Picos de FT-IR característicos

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3230* (d)	1501 (d)	1174 (m)	810 (d)
3069 (d)	1455 (m)	1161 (m)	796 (m)
3015 (d)	1431 (f)	1152 (m)	764 (f)
1717 (f)	1407 (f)	1107 (d)	747 (f)
1669 (m)	1364 (d)	1078 (f)	734 (d)
1659 (m)	1331 (d)	1020 (d)	721 (d)
1625 (m)	1316 (d)	928 (d)	683 (m)
1608 (m)	1283 (d)	888 (m)	653 (m)
1587 (m)	1272 (d)	877 (d)	
1569 (m)	1228 (m)	858 (f)	
1523 (m)	1212 (m)	823 (m)	

- 10 Se adquirió el espectro de FT-IR usando un espectrómetro ThermoNicolet Nexus FTIR equipado con un accesorio ATR de reflexión individual "DurasamplIR" (superficie de diamante sobre sustrato de seleniuro de zinc) y detector d-TGS KBr. Se recogió el espectro a una resolución de 2 cm⁻¹ y una adición conjunta de 256 exploraciones para todos los compuestos. Se usó apodización de Happ-Genzel. Debido a que se registró el espectro de FT-IR usando ATR de reflexión individual, no se requirió preparación de la muestra. El uso de ATR FT-IR provocará que las intensidades relativas de las bandas infrarrojas difieran de las observadas en un espectro de FT-IR de transmisión usando un
- 15 disco de KBr o preparaciones de muestra en pasta de Nujol. Debido a la naturaleza de ATR FT-IR, las bandas a un número de onda inferior son más intensas que aquéllas a un número de onda superior. El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue de ± 2 cm⁻¹. Se recogieron los picos usando el software ThermoNicolet Omnic 6.0a.
- 20 Cuando se caracterizó mediante espectroscopía Raman con transformada de Fourier, la sal de xinafoato proporciona el patrón mostrado en la figura 6. Se muestra la región de huella en mayor detalle en la figura 7. Se proporcionan los picos característicos en la tabla 4 a continuación (d = débil, f = fuerte, m = medio). Los picos característicos principales son 1626 (m), 1205 (m), 998 (f), 156 (f) y 91 (f).

25 Tabla 4 - Picos de FT-Raman característicos

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
3092 (d)	1473 (d)	1253 (m)	332 (d)
3071 (d)	1465 (d)	1205 (m)	302 (d)
1679 (d)	1434 (m)	1162 (d)	286 (d)
1659 (m)	1414 (d)	1026 (d)	253 (d)
1626 (m)	1379 (m)	998 (f)	221 (m)
1611 (d)	1365 (m)	879 (d)	192 (d)
1596 (d)	1353 (m)	726 (m)	156 (f)
1584 (d)	1333 (f)	542 (d)	130 (m)
1574 (d)	1296 (m)	495 (d)	110 (f)
1525 (m)	1276 (d)	434 (d)	91 (f)
1502 (m)	1260 (m)	352 (d)	62 (f)

Se recogió el espectro de Raman usando un espectrómetro Bruker Vertex70 con módulo Ramil FT-Raman equipado con un láser NdYAG de 1064 nm y detector de LN-germanio. Se registró el espectro usando una resolución de 2 cm⁻¹ y apodización de 4 términos de Blackman-Harris. La potencia del láser fue de 300 mW y se recogieron 2048 exploraciones añadidas conjuntamente. Se puso cada muestra en un vial de vidrio y se expuso a la radiación láser. Se presentan los datos como intensidad como una función de desplazamiento de Raman y se corrige para la respuesta del instrumento y la dispersión dependiente de la frecuencia usando un espectro de luz blanca de una lámpara de referencia. Se usó la función de corrección de Raman de Bruker para realizar la corrección. (Software de Bruker - OPUS 6.0). El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue de ± 2 cm⁻¹. Se recogieron los picos usando el software ThermoNicolet Omnic 6.0a.

Cuando se caracterizaron mediante RMN de estado sólido de ¹³C de protón desacoplado, la sal de xinafoato proporciona el espectro mostrado en la figura 8. Se proporcionan los desplazamientos característicos en la tabla 5 a continuación. Los desplazamientos característicos principales son 176,8, 159,4, 137,1, 118,2, 104,9 y 25,4 ppm. Las intensidades pueden variar dependiendo del sistema real de los parámetros experimentales y del historial térmico de la muestra y no son por tanto necesariamente cuantitativos.

Tabla 5 - Desplazamientos de RMN de estado sólido de ¹³C característicos

Desplazamiento químico (ppm)	Intensidad	Desplazamiento químico (ppm)	Intensidad
176,8	6,48	128,4	4,88
171,8	6,04	126,9	9,39
159,4	10,46	125,8	11,22
157,5	4,33	123,0	6,03
150,0	4,66	121,6	9,38
148,3	4,83	118,2	7,96
140,9	6,12	110,9	12
139,2	2,37	109,0	4,37
137,1	9,88	104,9	3,99
134,4	6,97	69,3	4,01
133,1	6,41	25,4	6,37

Se empaquetaron herméticamente aproximadamente 80 mg de muestra en un instrumento de rotación de ZrO₂ de 4 mm. Se recogió el espectro en condiciones ambientales en una sonda BL HFX CPMAS de 4 mm de Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN de 500 MHz Avance DSX de Bruker-Biospin. Se colocó la muestra en el ángulo mágico y se hizo rotar a 15,0 kHz. La velocidad de rotación rápida minimizó las intensidades de las bandas laterales de rotación. Se ajustó el número de exploraciones para obtener un S/N adecuado. Se recogió el espectro de estado sólido de ¹³C usando un experimento de rotación en ángulo mágico de polarización cruzada de protón desacoplado (CPMAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz. Se recogieron 656 exploraciones con el retardo de recirculación ajustado a 80 segundos. Se tomaron referencias del espectro usando un patrón externo de adamantano cristalino, ajustando su resonancia de campo alto a 29,5 ppm.

Cuando se caracteriza mediante RMN de estado sólido de flúor, la sal de xinafoato proporciona el espectro mostrado en la figura 9. Los desplazamientos característicos son -69,2, -72,4 y -164,0 ppm. Las intensidades pueden variar dependiendo del sistema real de los parámetros experimentales y el historial térmico de la muestra y por tanto no son necesariamente cuantitativos.

Se usó el mismo aparato para adquirir el espectro de RMN de flúor que el usado para adquirir el espectro de ¹³C. Se recogió el espectro de estado sólido de ¹⁹F usando un experimento de rotación en ángulo mágico de protón desacoplado (MAS). Se aplicó el campo de desacoplamiento de protón de aproximadamente 85 kHz y se recogieron 8 exploraciones. Se ajustó el retardo de recirculación a 750 s para garantizar la adquisición de espectros cuantitativos. Se calcularon los tiempos de relajación longitudinal de protón (¹H T₁) basándose en un experimento de relajación por inversión-recuperación de protón detectado de flúor. Se calcularon los tiempos de relajación longitudinal de flúor (¹⁹F T₁) basándose en un experimento de relajación por inversión-recuperación de protón detectado de flúor. Se tomaron referencias del espectro usando una muestra externa de ácido trifluoroacético (al 50% en volumen en H₂O), ajustando su resonancia a -76,54 ppm.

Datos de estabilidad

A diferencia de la base libre, la sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-

(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina es esencialmente no-higroscópica. Se evaluó la higroscopicidad usando un equipo de sorción dinámica de vapor (Surface Measurement Systems Ltd, modelo DVS-1). Se realizó el análisis a 30°C con un flujo de gas de nitrógeno de 200 cc/min. Se determinaron la sorción y desorción de agua en el intervalo del 0 al 90% de humedad relativa (HR) usando intervalos del 15% de HR. La exposición fue durante un mínimo de 2 horas a cada humedad o hasta que la tasa de cambio de peso era inferior al 0,0003%/minuto (promediado a lo largo de 10 minutos). El peso de la muestra era de 12,6 mg. Se pesó la muestra usando un instrumento CAHN D-200, báscula de registro digital de siete sitios, que es parte integral del equipo. El compuesto mostró solo un 0,6% de sorción de agua a un 90% de HR. Además, tras la micronización usando un molino de chorro, no hubo ningún cambio en la forma sólida, una disminución insignificante en el grado de cristalinidad y ningún cambio significativo en la higroscopicidad (0,9% de sorción de agua a un 90% de humedad relativa).

Además, la sal de xinafoato no muestra ninguna hidratación ni solvatación. Se evaluó la solvatación/hidratación mediante análisis termogravimétrico (TGA) usando un instrumento Hi-Res TGA 2950 de TA Instruments para medir la pérdida de peso de una muestra de 8,8 mg en una cubeta de platino abierta. Se calentó la muestra a 20°C/min. desde temperatura ambiente hasta 300°C utilizando gas de purga de horno de nitrógeno. Aunque se ha identificado hasta la fecha una única forma de la sal de xinafoato, la base libre se hidrata para formar un hemihidrato y formó una forma solvatada diferente en cada uno de nueve disolventes sometidos a prueba.

Para someter a prueba la estabilidad en estado sólido y la compatibilidad con excipientes, se micronizó una muestra de la sal de xinafoato mediante molienda de chorro (tamaño de partícula: D10 = 0,24 µm; D50 = 1,15 µm, D90 = 4,29 µm) y se combinó el polvo resultante a una razón en peso de 1:100 con lactosa monohidratada (calidad Respitose SV008). Se almacenaron las muestras durante 12 semanas a 25°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa y se sometieron a ensayo para determinar el contenido en fármaco restante y las impurezas a las 4, 8 y 12 semanas. Se muestran los resultados en la tabla 6. Se almacenó una muestra de control a 5°C/0% de humedad.

Tabla 6 - Datos de estabilidad

Muestra	% de banda principal restantes frente al control		
	4 semanas	8 semanas	12 semanas
25°C/60% de HR	100,2	99,9	100,1
40°C/75% de HR	100,4	100,0	100,0

Los resultados muestran que las combinaciones con lactosa de la sal de xinafoato tienen buena estabilidad. Durante el experimento, no se detectó ningún cambio en la forma física ni se observó degradación significativa.

REIVINDICACIONES

1. Sal de xinafoato de N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonilmetilenoxi)fenil]-2,4-pirimidindiamina.
- 5 2. Sal de xinafoato según la reivindicación 1 que tiene desplazamientos a aproximadamente -69,2, -72,4 y -164,0 ppm cuando se caracteriza por RMN de estado sólido de flúor en referencia a una muestra externa de ácido trifluoroacético (al 50% en volumen en H₂O) a la que se le asigna una resonancia a -76,54 ppm.
- 10 3. Composición farmacéutica que comprende la sal de xinafoato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
4. Sal de xinafoato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 para su uso como medicamento.
- 15 5. Sal de xinafoato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de un estado inflamatorio.
6. Sal de xinafoato según la reivindicación 1 ó 2 para su uso en el tratamiento de asma.
- 20 7. Uso de la sal de xinafoato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que el estado inflamatorio es asma.
- 25 9. Combinación de la sal de xinafoato según la reivindicación 1 o reivindicación 2 y una segunda sustancia farmacológicamente activa.
10. Procedimiento para la preparación de la sal de xinafoato según la reivindicación 1 que comprende disolver N4-[(2,2-difluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-N2-[3-(metilaminocarbonil-metilenoxi)fenil]-2,4-
- 30 pirimidindiamina y entre 1 y 1,1 equivalentes molares de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en la cantidad mínima de un disolvente orgánico adecuado y enfriar la disolución lentamente, opcionalmente con agitación, hasta que la sal precipita de la disolución.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente es acetona, acetonitrilo o metil etil cetona (MEC), conteniendo cada uno opcionalmente una pequeña cantidad de agua.
- 35 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente es metil etil cetona que contiene aproximadamente un 5% en volumen de agua.
- 40 13. Compuesto según la reivindicación 1 formulado para su administración en forma de un polvo seco a partir de un inhalador de polvo seco.
14. Producto que comprende un inhalador de polvo seco y el compuesto según la reivindicación 1 formulado para su administración en forma de un polvo seco a partir del inhalador de polvo seco.

Figura 1

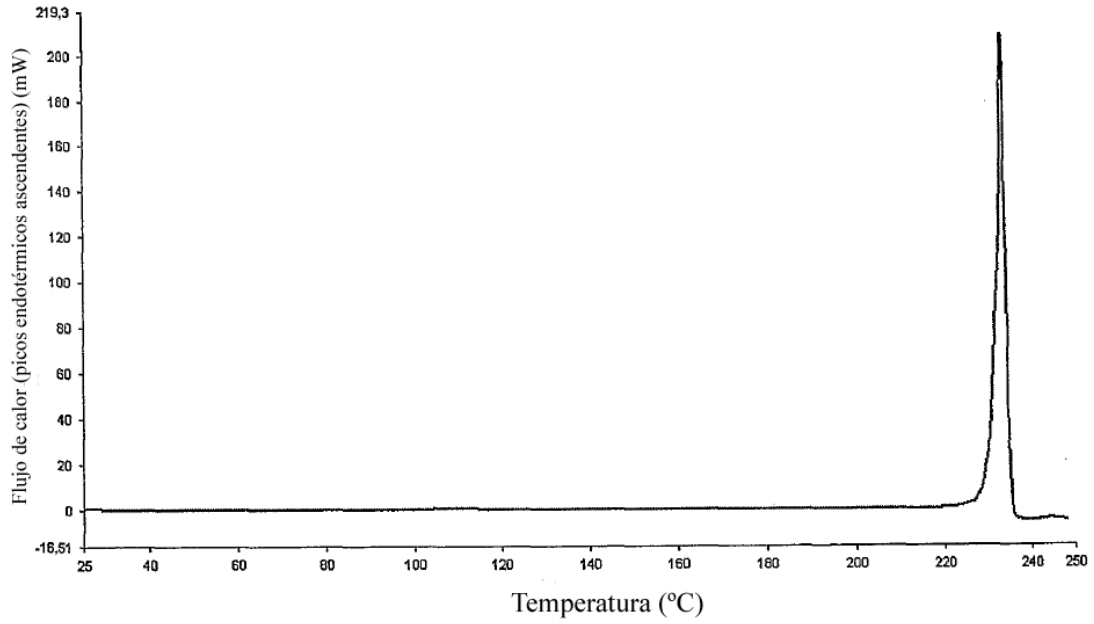


Figura 2

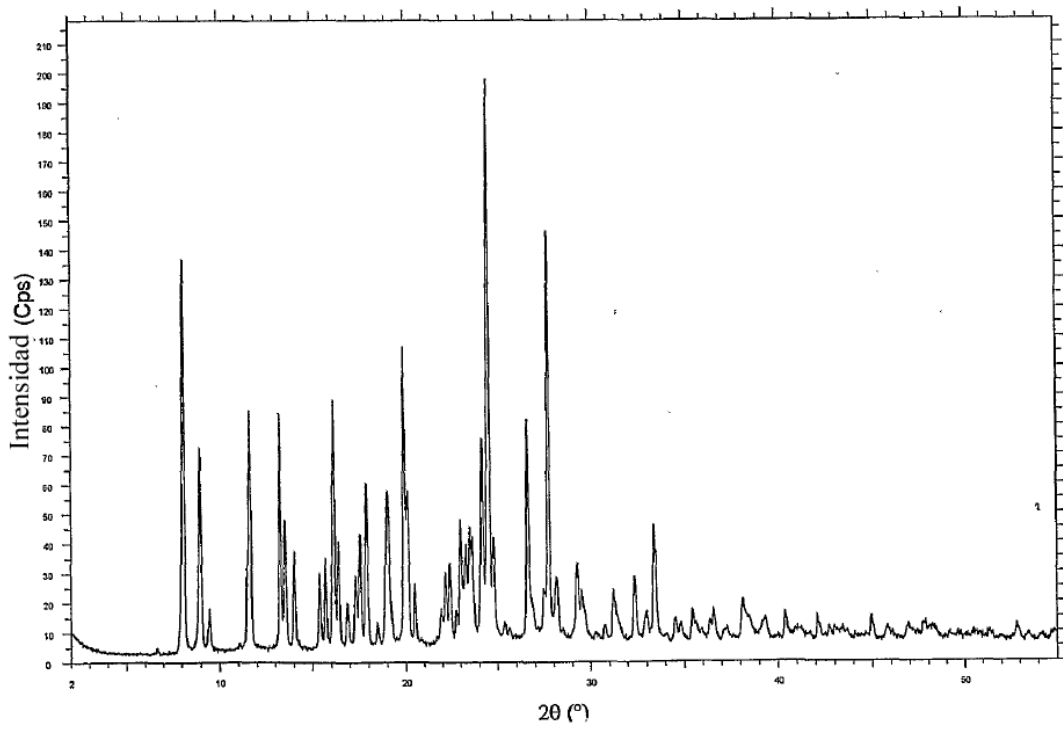


Figura 3

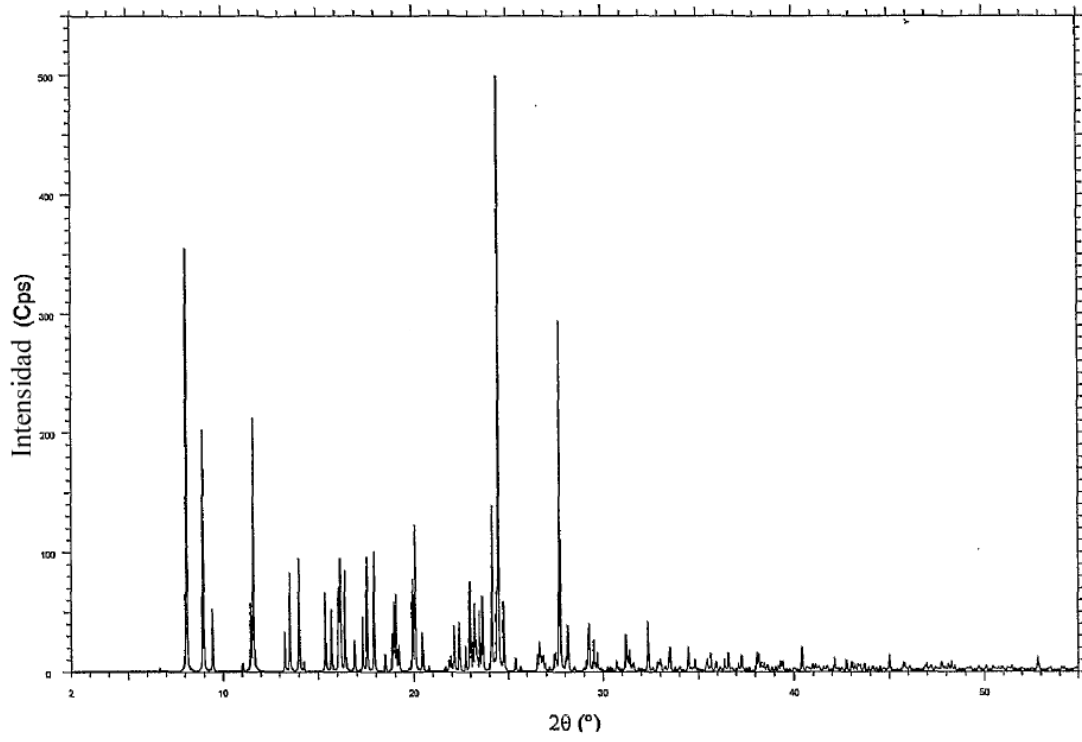


Figura 4

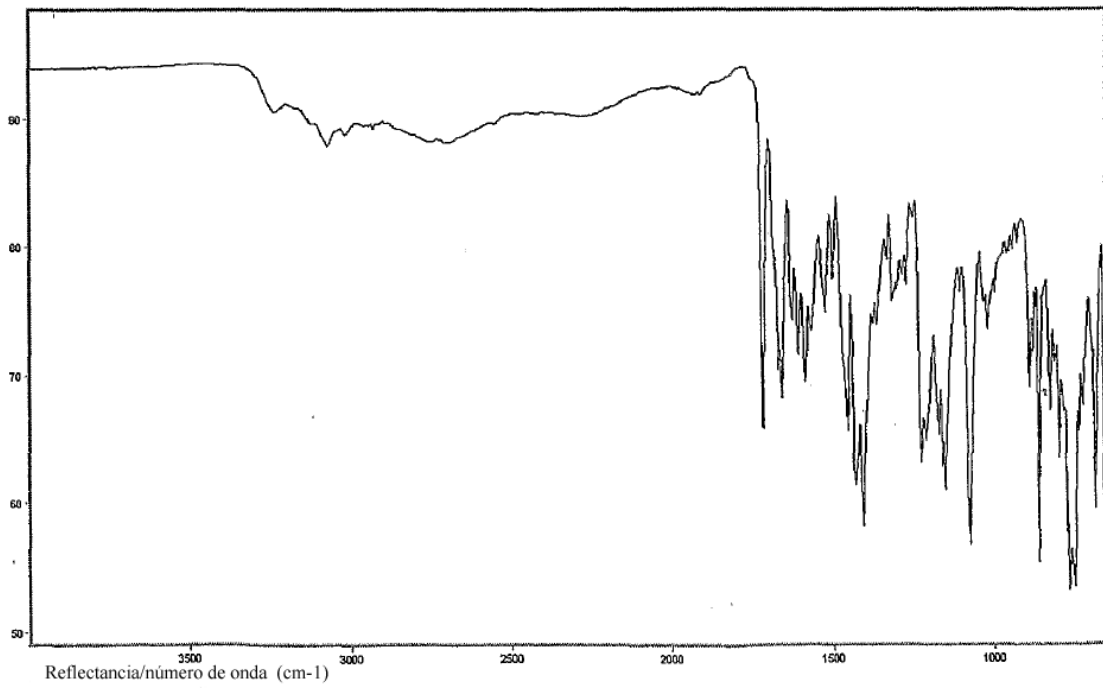


Figura 5

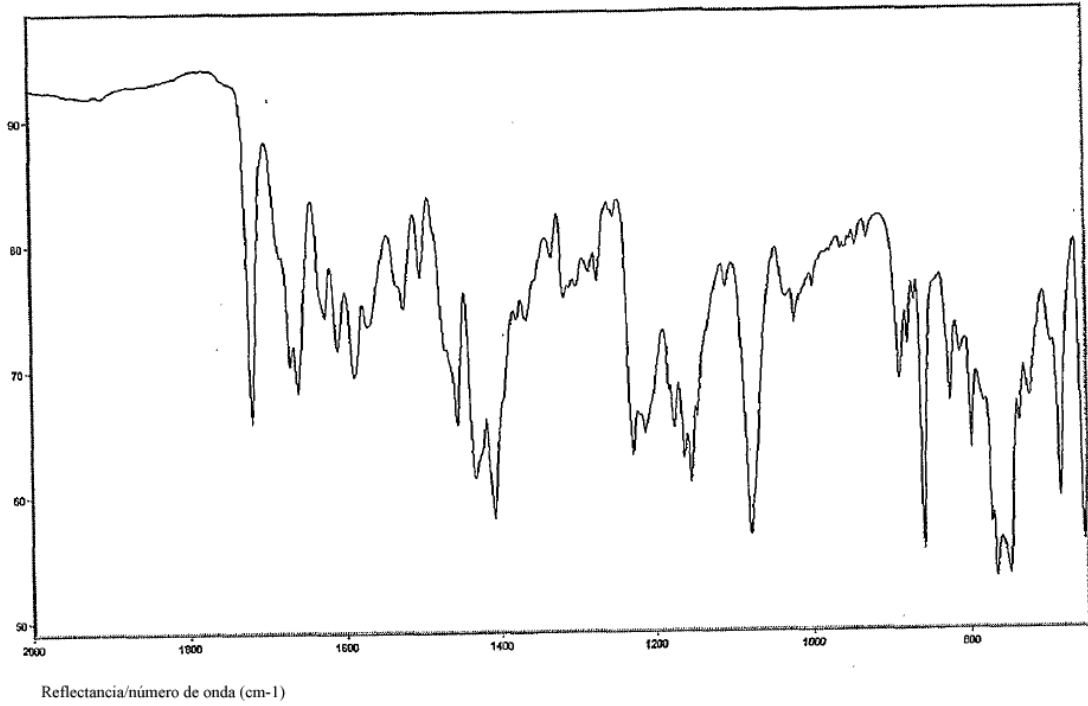


Figura 6

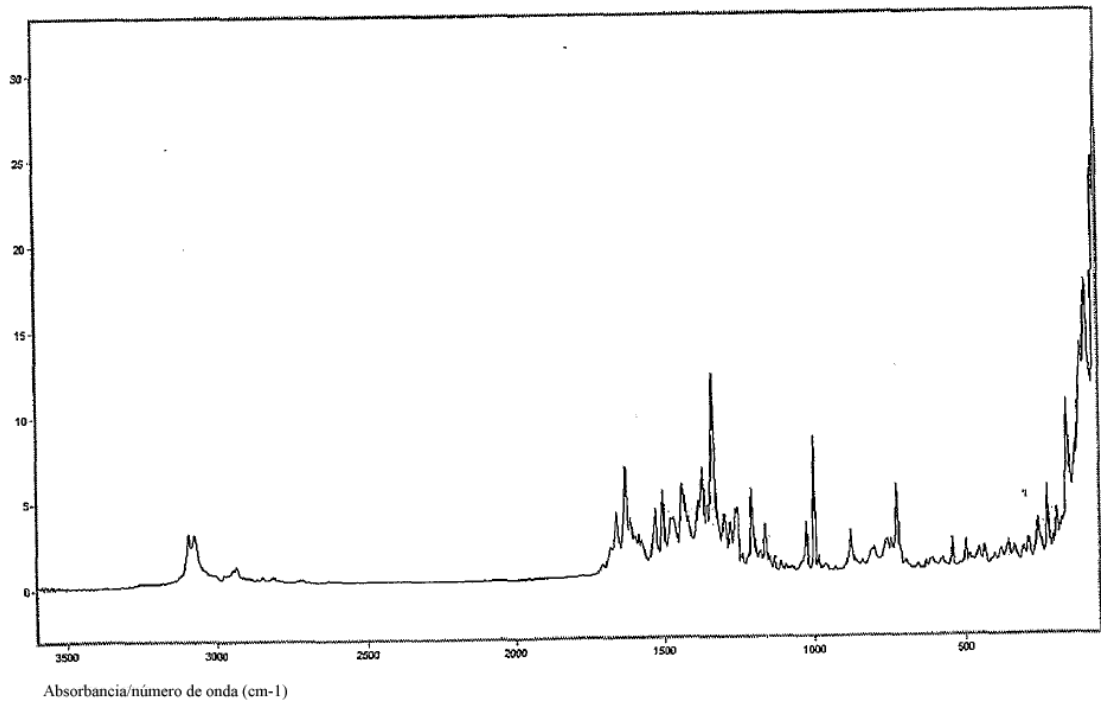


Figura 7

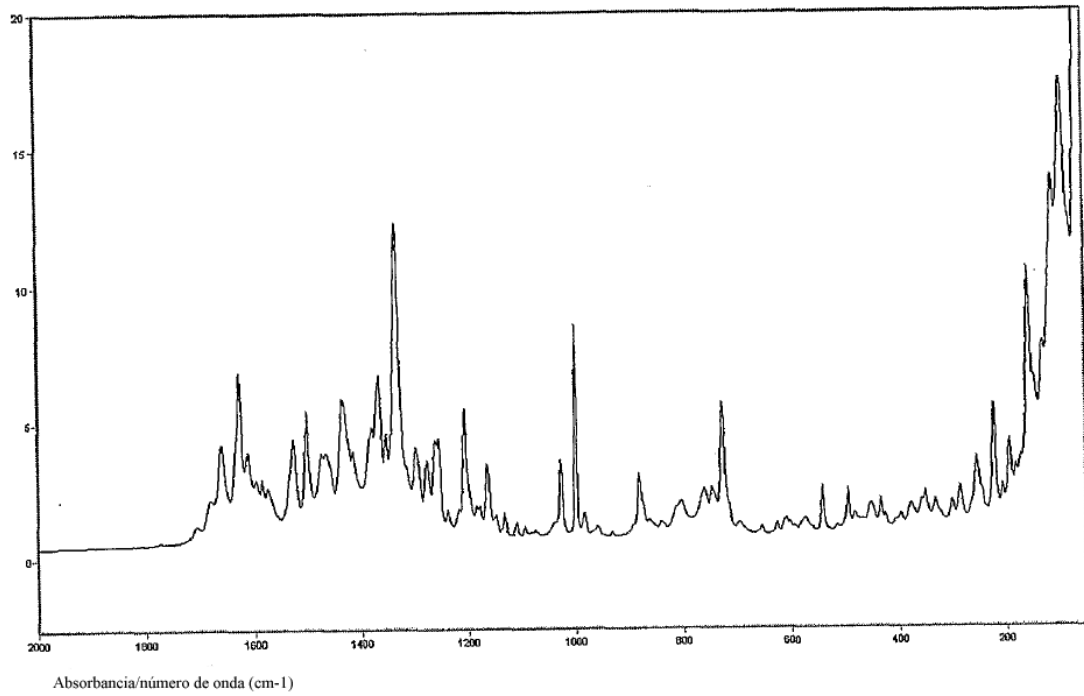


Figura 8

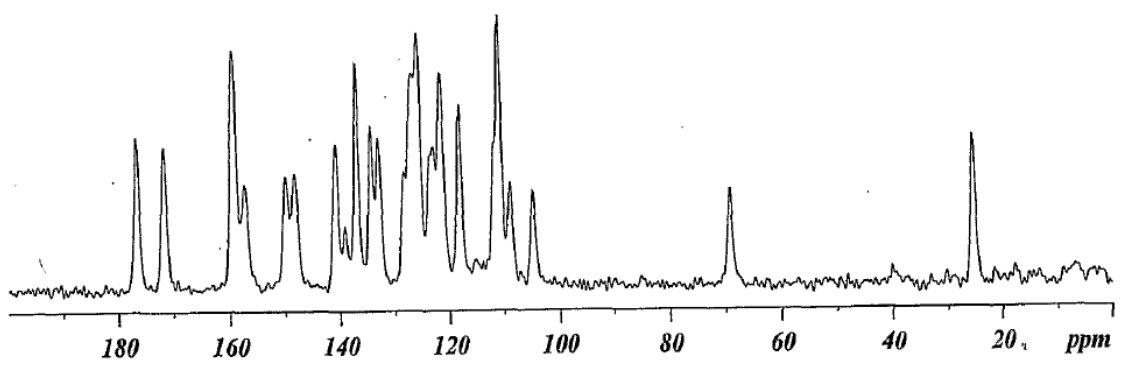


Figura 9

