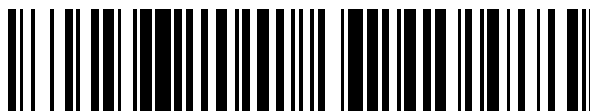


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 653**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (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: **29.03.2012** **E 12712104 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2694508**

54 Título: **Sales de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidas**

30 Prioridad:

05.04.2011 EP 11161111

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PETERS, JAN GEORG;
MILITZER, HANS-CHRISTIAN y
MÜLLER, HARTWIG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 529 653 T3

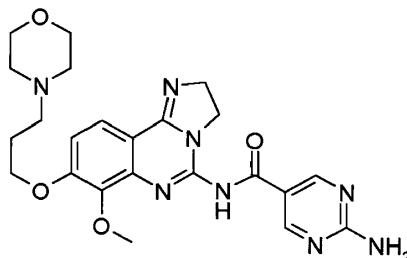
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Sales de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolina sustituidas

La presente invención se refiere:

- a sal de dihidrocloruro de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

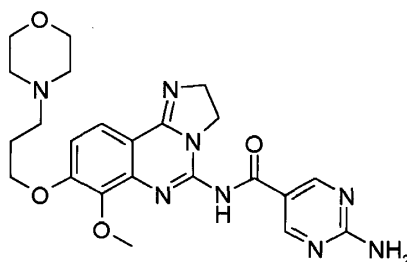
o un tautómero, solvato o hidrato de la misma,

(que se denomina en lo sucesivo como “la sal de la presente invención” o la “sal de dihidrocloruro”);

- a métodos para preparar dicha sal de la presente invención;
- a dicha sal de la presente invención para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad;
- al uso de dicha sal de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente cáncer pulmonar, en particular carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos, o cáncer de mama;
- a una composición farmacéutica que comprende dicha sal de la presente invención; y
- a una combinación farmacéutica que comprende dicha sal de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula (I):



(I),

(que se denomina en lo sucesivo como el “compuesto de fórmula (I)” o la “base libre”), es un agente patentado contra el cáncer con un nuevo mecanismo de acción, que inhibe fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3Ks) Clase I. Esta clase de cinasas es una diana atractiva puesto que las PI3Ks desempeñan un papel central en la transducción de señales celulares de receptores de la superficie para la supervivencia y proliferación. El compuesto de fórmula (I) muestra un amplio espectro de actividad frente a tumores de múltiples tipos histológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

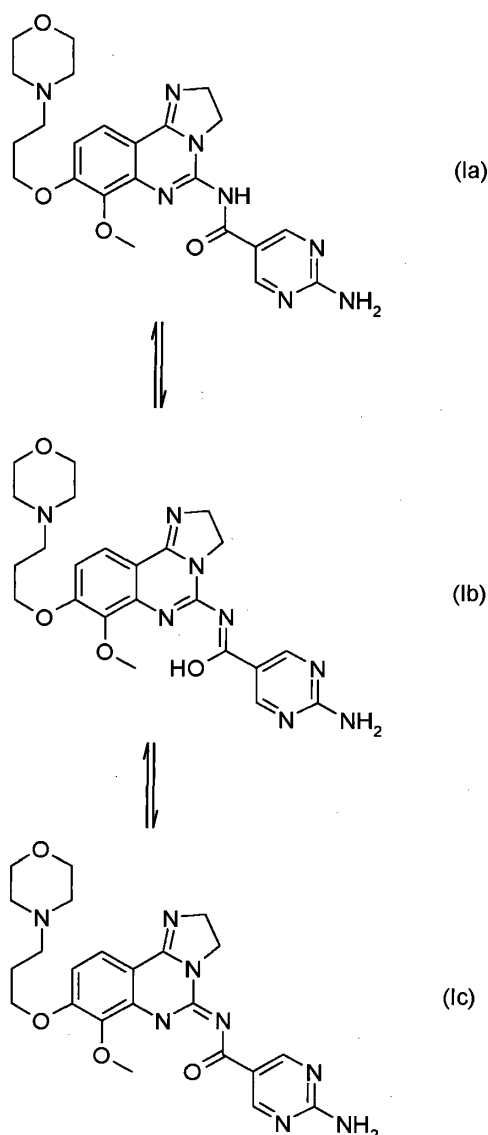
Dicho compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar según los métodos dados en la solicitud de patente internacional PCT/EP2003/010377, publicada como WO 04/029055 A1 el 8 de abril de 2004, en p. 26 y siguientes.

Además, dicho compuesto de fórmula (I) está publicado en la solicitud de patente internacional

PCT/US2007/024985, publicada como WO 2008/070150 A1 el 12 de junio de 2008, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, como el compuesto del Ejemplo 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida. Además, dicho compuesto de fórmula (I) se describe, en el documento WO 2008/070150, en la p. 9 y siguientes, y se puede sintetizar según los métodos dados allí en la p. 42 y siguientes. Los datos de los ensayos biológicos para dicho compuesto de fórmula (I) se dan allí en la p. 101 a 107.

Dicho compuesto de fórmula (I) puede existir en una o más formas tautómeras: los tautómeros, algunas veces denominados como tautómeros de desplazamiento de protones, son dos o más compuestos que están relacionados por la migración de un átomo de hidrógeno acompañada por la migración de uno o más enlaces sencillos y uno o más enlaces dobles adyacentes.

El compuesto de fórmula (I) puede existir por ejemplo en la forma tautómera (Ia), forma tautómera (Ib), o forma tautómera (Ic), o puede existir como una mezcla de cualquiera de estas formas, como se representa más abajo. Se pretende que todas las citadas formas tautómeras estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.



Dicho compuesto de fórmula (I) puede existir como un solvato: un solvato, para los fines de esta invención, es un complejo de un disolvente y un compuesto de fórmula (I) en el estado sólido. Los solvatos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, complejos de un compuesto de la invención con etanol o metanol.

Dicho compuesto de fórmula (I) puede existir como un hidrato: los hidratos son una forma específica de solvato en la que el disolvente es agua.

Problema técnico a resolver:

En general, para un compuesto dado farmacéuticamente activo, se desean formas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto dado farmacéuticamente activo, con vistas a incrementar la eficacia farmacéutica de dicho compuesto farmacéuticamente activo, por ejemplo mejorar características fisicoquímicas, tales como estabilidad química, estabilidad física, solubilidad *in vivo*, mejorar la absorción *in vivo* del compuesto farmacéuticamente activo, etc. Además, una sustancia farmacéutica estaría idealmente en una forma de cristal estable que se puede producir de forma fiable. Las formas amorfas o cristalinas de menor orden (por ejemplo formas mesomórficas) son menos atractivas puesto que poseen el riesgo de un cambio de forma posterior y cambios de las propiedades físicas.

Sin embargo, dicho compuesto de fórmula (I) (que es una base libre) sólo se podría preparar en una forma mesomórfica que es estable en forma sólida, pero inestable a 70°C en disolución acuosa ácida y posee el riesgo mencionado anteriormente de un cambio de forma posterior.

La formación de una forma de sal cristalina de la base libre (I) puede resolver el problema mencionado anteriormente una vez que las propiedades de esta forma son ventajosas con respecto a las propiedades de la base libre (I). En nuestros esfuerzos para preparar formas de sales cristalinas de (I) experimentamos que la preparación de formas de sales cristalinas de (I) no es tan fácil como se puede esperar para un compuesto que posee centros básicos.

Además, el compuesto de fórmula (I) muestra una solubilidad muy baja en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Con dos centros muy básicos (Tabla I, véase *más abajo*), la solubilidad está fuertemente mejorada en medios ácidos. En consecuencia, la purificación y procesamiento final del compuesto de fórmula (I) es una tarea desafiante.

La siguiente estructura muestra el compuesto de fórmula (I), en la que los valores calculados de pKa se han dado entre paréntesis.

COMPUESTO DE FÓRMULA (I)

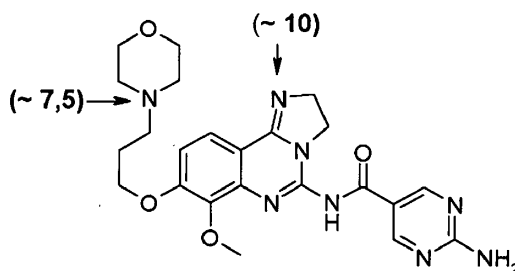


Tabla I: valores de pKa del compuesto de fórmula (I):

Grupo func. / valores de pKa	experimental	calculado
pKa (Imidazolinoamindina)	-	10,1
pKa (Morfolina)	-	7,43 - 7,5
pKa (Aminopirimidina)	-	1,99 - 2,11

Más particularmente, con respecto a la estructura química única del compuesto de fórmula (I), véase *más arriba*, las propiedades físicas del compuesto de fórmula (I) no sólo son desafiantes con respecto al procedimiento químico, la manipulación de la sustancia farmacéutica y la producción del producto farmacéutico, sino que adicionalmente ofrecen asimismo retos significativos para el desarrollo de un método de HPLC estable y fiable.

Sería deseable tener una forma farmacéuticamente aceptable y cristalina del compuesto de fórmula (I) que permita su purificación fiable, por ejemplo mediante cristalización, a la vista de los problemas técnicos difíciles y específicos y la solubilidad acuosa muy baja, y que sea fácil de manipular (por ejemplo, que sea un sólido que fluya libremente).

Solución al problema técnico:

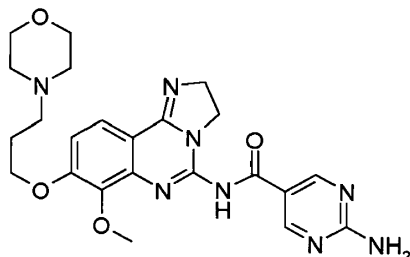
Se realizaron diversos intentos para preparar sales cristalinas del compuesto de fórmula (I). La formación de formas de sales cristalinas demostró ser difícil, ya que en general no se logró ninguna disolución y en varios casos se formaron materiales pegajosos, similares a gomas.

Inesperadamente, y esto representa una base de la presente invención, se ha descubierto que la sal de dihidrocloruro del compuesto de fórmula (I), de la presente invención (de la que no se conoce ninguna descripción específica según el conocimiento del Solicitante en la técnica anterior), posee propiedades técnicamente ventajosas,

como se puede observar *entre otros* en la Sección Experimental y en la Sección de Conclusión de este texto.

De este modo, la presente invención se refiere:

- a sal de dihidrocloruro de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (II):



. 2 HCl

(II),

o un tautómero, solvato o hidrato de la misma,

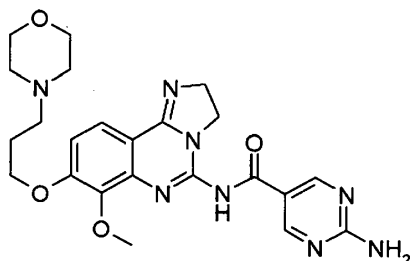
(que se denomina en lo sucesivo como “la sal de la presente invención” o la “sal de dihidrocloruro”);

- a métodos para preparar dicha sal de la presente invención;
- a dicha sal de la presente invención para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad;
- al uso de dicha sal de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, en particular carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos, o cáncer de mama;
- a una composición farmacéutica que comprende dicha sal de la presente invención; y
- a una combinación farmacéutica que comprende dicha sal de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

Métodos para preparar la sal de la presente invención

La presente invención también se refiere a un método para preparar la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención, que implica la adición de ácido clorhídrico al compuesto de fórmula (I), o, a la inversa, la adición del compuesto de fórmula (I) a ácido clorhídrico.

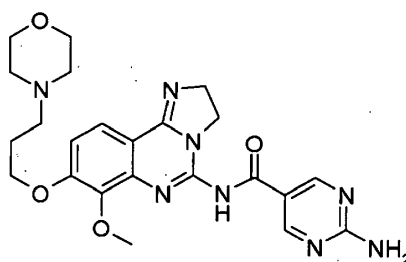
Según una realización de la presente invención, dicho método para preparar la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención comprende añadir ácido clorhídrico a un compuesto de fórmula (I):



(I),

preferiblemente en suspensión,

formando de ese modo dicha sal de dihidrocloruro de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

Según una realización de la presente invención, dicho método para preparar la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención comprende:

- 5 a) añadir ácido clorhídrico, tal como por ejemplo disolución de ácido clorhídrico acuosa (32%), a una suspensión de dicho compuesto de fórmula (I) en un medio, tal como por ejemplo agua, a una temperatura de entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como a una temperatura de 20°C (+2°), hasta que se alcanza un pH de 3 a 4;
- b) agitar la mezcla resultante a una temperatura entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, durante un período de tiempo, tal como durante más de 10 minutos por ejemplo; y, opcionalmente
- 10 c) separar por filtración el sólido resultante y lavar la torta del filtro, tal como por ejemplo con agua, ajustar después el pH del filtrado hasta pH 1,8 a 2,0 usando ácido clorhídrico, tal como por ejemplo disolución acuosa de ácido clorhídrico (32%); y, opcionalmente,
- 15 d) agitar la mezcla durante un período de tiempo, tal como por ejemplo 10 minutos, a una temperatura entre el punto de congelación y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, añadir etanol, seguido de la agitación adicional durante un período de tiempo, tal como por ejemplo durante 10 minutos; y, opcionalmente,
- e) añadir cristales de siembra, opcionalmente seguido de la adición de etanol durante un período de tiempo tal como por ejemplo en 5 horas; y, opcionalmente,
- 20 f) separar por filtración el dihidrocloruro resultante de fórmula (II), opcionalmente lavar con una mezcla de agua y etanol, y opcionalmente secar, tal como por ejemplo a vacío,

proporcionando así la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención.

Según una realización de la presente invención, dicho método para preparar la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención comprende:

- 25 a) añadir dicho ácido clorhídrico a dicho compuesto de fórmula (I) en por ejemplo acetona/agua o etanol/agua; y, después, opcionalmente,
- b) calentar a una temperatura entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo a 40 a 60°C, tal como por ejemplo a 50°C, durante un período de tiempo preferiblemente de 0,2 a 2 horas por ejemplo, tal como por ejemplo 0,5 horas; después, opcionalmente,
- 30 c) calentar adicionalmente a una temperatura entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo a 30 a 40°C, tal como por ejemplo a 35°C, durante un período de tiempo tal como por ejemplo 1 a 4 horas, con agitación opcional de dicha suspensión a una temperatura de entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo 10 a 45°C, tal como por ejemplo a 35°C, durante un período de tiempo por ejemplo preferiblemente 12 a 72 horas, tal como por ejemplo 72 horas, opcionalmente seguido de la agitación de dicha suspensión a una temperatura de entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 0 a 4 horas, tal como por ejemplo 2 horas; y, opcionalmente,
- 35 d) filtrar, lavar opcionalmente y secar,

proporcionando así la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención.

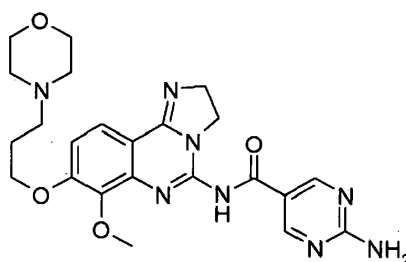
- 40 Según una realización de la presente invención, dicho método para preparar la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención es como sigue:

dicho ácido clorhídrico es disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (1,33 g, HCl al 36%) y se añade a dicho compuesto de fórmula (I) en una mezcla de acetona/agua (50 ml, 8:2 v/v), seguido del calentamiento a una temperatura de 50°C, durante un período de tiempo 0,5 horas, seguido después de calentamiento adicional, a una temperatura de 35°C, durante un período de tiempo de 72 horas, agitando después dicha suspensión a una temperatura de temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 2 horas, seguido de la filtración, lavado con mezcla de acetona/agua, y secado en un horno de vacío (40°C, 100 mbares, 16 h), proporcionando así dicha sal de dihidrocloruro de fórmula (II) de la presente invención.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los siguientes términos y abreviaturas se usan en el siguiente texto:

- “compuesto de fórmula (I)” o “base libre” significa 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (I):

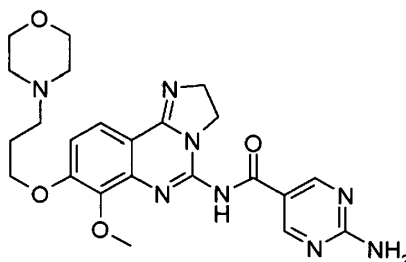


(I),

que es el compuesto del Ejemplo 13 del documento WO 2008/070150 A1 como se indica, véase *más arriba*.

“DS” significa “sustancia farmacéutica”, es decir, el “compuesto de fórmula (I)” o “base libre”

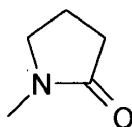
- “sal de dihidrocloruro de fórmula (II)” o “sal de fórmula (II)” significa dihidrocloruro de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, que es la sal de dihidrocloruro de fórmula (II):



. 2 HCl

(II) ;

“NMP” significa N-metilpirrolidinona (disolvente):



“XRPD” significa “difracción de rayos X de polvo”: el aparato usado para las medidas mencionadas es el siguiente: sistema de difracción de polvo STOE:

Difractómetro:	Transmisión
Monocromador:	Germanio (111) curvado
Generador:	45 kV, 35 mA

Longitud de onda: 1,540598 Cu
 Detector: PSD lineal
 Modo de barrido: Transmisión/PSD móvil/Omega fijo
 Tipo de barrido: 2 Theta:Omega

5 Condiciones ambientales: 25°C, 40-60% rF

“IC” significa “Cromatografía iónica”:

Máquina: Cromatógrafo iónico de Merck con sistema supresor
 Detección: Detector de conductividad, Fa. Metrohm

“TGA” significa “análisis termogravimétrico”:

10 Máquina: Analizador termogravimétrico TGA 7 o TGA 850e
 Fabricante: Perkin Elmer o Mettler-Toledo
 Velocidad de calentamiento: 10 K/min-1 o 5 K/min.
 Gas de inundación (Spülgas): nitrógeno, 20-30 ml/min.
 Crisol (Tiegel): crisol de platino abierto (offener Platin-Tiegel)

15 Preparación de la muestra: ninguna

“DSC” significa “calorimetría diferencial de barrido”:

Máquina: Calorímetro diferencial de barrido DSC 7 o Pyris-1 o DSC 821 e
 Fabricante: Perkin-Elmer o Mettler-Toledo
 Velocidad de calentamiento: 2 y 20 K/min. o 5 K/min.

20 Gas de inundación (Spülgas): nitrógeno
 Crisol (Tiegel): crisol de aluminio no hermético a gases
 Preparación de la muestra: ninguna

“DVS” significa “sorci3n dinámica de vapor”:

Máquina: analizador de sorci3n dinámica de vapor IGA Sorp de la firma Hiden Analytical.

25 La temperatura de funcionamiento fue 25°C. Preparación de la muestra: ninguna.

“Pred.” o “predom.” significa “predominantemente”.

CD global: juicio (subjetivo) con respecto a la capacidad de desarrollo químico global.

Ejemplo 1: sal de dihidrocloruro de fórmula (II)

30 A una suspensión del compuesto de fórmula I (3 g) en una mezcla de acetona/agua (50 ml, 8:2 v/v) se aña3ió una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (1,33 g, HCl al 36%) que da como resultado ningún cambio visible. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días, después a temperatura ambiente durante 2 h. El material sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con una mezcla de acetona/agua (8:2 v/v) y se secó en un horno de vacío (40°C, 100 mbares, 16 h) para dar el material deseado (3,2 g, rendimiento 93%). Nota: los sólidos tuvieron características de filtración procesables.

35 Caracterización:

Método analítico	Resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	72,8% en peso, ~97,8% % de área, suma de impurezas~2,2%	Calidad significativamente mejorada con respecto al Lote A
IC, formador de sal % en peso	10,3% en peso	sal ~1:2

TGA	13,8% hasta 70°C	
DSC	picos amplios (60°, 120°C)	
XRPD	cristalino	diferencias prob. debido a integración de disolvente
Microscopía	Microcristalino, aglomerados	

Los resultados de XRPD son consistentes con los sólidos formados que son cristalinos.

Los resultados de IC son consistentes con la formación del dihidrocloruro.

Los resultados de TGA son consistentes con los sólidos que contienen 13-14% de disolvente y/o agua.

- 5 La HPLC analítica, DS % en peso es consistente con sólidos de dihidrocloruro que contienen 13-14% de disolvente y/o agua. La integración del área de HPLC muestra una impureza de 2,2%.

Estabilidad como sólido:

El dihidrocloruro de fórmula (II) (100 mg procedente del Ejemplo 4) se almacenó a 90°C durante 1 semana, después se analizó mediante HPLC.

Método analítico	Resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	~65,6% en peso	
HPLC, DS % de área	~98,2%; suma de impurezas ~1,8%	Estable

10

Solubilidad acuosa:

El dihidrocloruro de fórmula (II) (500 mg procedente del Ejemplo 4) se agitó a 25°C durante 20 h en agua (5 ml). La suspensión resultante se filtró sobre un filtro de membrana, se midió el pH de la disolución resultante, y la solubilidad se determinó mediante HPLC. El material sólido retenido en el filtro se analizó mediante XRPD y TGA.

Método analítico	Resultados	Comentarios
Solubilidad	>8,8 mg/100 ml	
pH	~2,4	Disolución saturada en agua
XRPD (residuo sólido)	cristalino	Casi idéntico; ligero ensanchamiento de la red cristalina (?)
TGA (residuo sólido)	13,9% hasta 200°C; 2,4% por encima de 200°C	

15

Datos de solubilidad adicionales:

El dihidrocloruro de fórmula (II) se agitó en 20 ml de diferentes disolventes durante 20 h a 25°C. En todos los disolventes hídricos, aprox. 2 g del dihidrocloruro de fórmula (II) se habían disuelto completamente.

Disolvente	Solubilidad
Acetona	0,3 mg/100 ml prácticamente insoluble
Acetonitrilo	1,1 mg/100 ml prácticamente insoluble
Etanol	24,8 mg/100 ml muy ligeramente soluble
PEG400	301 mg/100 ml ligeramente soluble
HCl 0,1M	≥ 8800 mg/100 ml soluble

ES 2 529 653 T3

Tampón pH 4,5	≥ 8900 mg/100 ml soluble
Tampón pH 7,0	≥ 8700 mg/100 ml soluble
Agua	≥ 9400 mg/100 ml soluble

Estabilidad en disolución:

Estabilidad hidrolítica

- 5 Las diferentes disoluciones acuosas (0,05% de base libre de fórmula (I); tras la adición de 2-propanol al 50%, [disolución tampón filtrada con filtro de membrana de 0,5 µm]) se almacenaron a 25°C y 70°C durante 24 h y una semana.

Condiciones	Aspecto	Impurezas orgánicas, suma de todas [% de área]	Impurezas orgánicas, individuales [% de área]
Agua:			
Inicial	disolución ligeramente coloreada	2,79	0,25
24 h, 25°C	disolución ligeramente coloreada	3,43	0,23
24 h, 70°C	disolución ligeramente coloreada	58,00	25,89
1 semana, 25°C	disolución ligeramente coloreada	5,33	0,54
1 semana, 70°C	disolución ligeramente coloreada	98,59	45,44
Tampón pH 7:			
Inicial	disolución turbia ligeramente coloreada	3,15	0,23
24 h, 25°C	disolución turbia ligeramente coloreada	3,22	0,20
24 h, 70°C	disolución ligeramente coloreada	56,06	23,25
1 semana, 25°C	disolución turbia ligeramente coloreada	4,85	0,82
1 semana, 70°C	disolución ligeramente coloreada	97,65	39,01
HCl 0,9M:			
Inicial	disolución ligeramente coloreada	5,87	1,13
24 h, 25°C	disolución ligeramente coloreada	8,75	1,90
24 h, 70°C	disolución ligeramente coloreada	92,49	22,82
1 semana, 25°C	disolución ligeramente coloreada	24,27	7,15
1 semana, 70°C	disolución ligeramente coloreada	100,00	25,48
NaOH 0,1 M:			
Inicial	disolución ligeramente coloreada	30,72	6,51
24 h, 25°C	disolución ligeramente coloreada	45,40	10,02
24 h, 70°C	disolución ligeramente coloreada	99,88	23,94
1 semana, 25°C	disolución ligeramente coloreada	86,64	22,03
1 semana, 70°C	disolución ligeramente coloreada	99,90	32,63

Espectroscopía IR y Raman

Aparato y condiciones de medida

Espectrómetro de FT-IR/FT-Raman	Bruker IFS 66v	/Bruker RFS 100
Resolución espectral	2 cm ⁻¹	/2 cm ⁻¹
Número de interferogramas	32	/64
Intervalo de número de ondas	4000-500 cm ⁻¹	/3500-100 cm ⁻¹
Potencia del láser	-	/350 mW
Preparación de la muestra	pelete de KBr	/sólido en tubo de ensayo

Asignación de las bandas características

5 Tabla: Asignación de las vibraciones activas características al espectro con ν $\equiv$ vibraciones de estiramiento; δ $\equiv$ vibraciones de flexión; o.o.p. $\equiv$ fuera del plano

Estructura asignada	Posición de la banda de IR [cm ⁻¹]	Posición de la banda de Raman [cm ⁻¹]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	2990 - 2963
ν NH ⁺	2687 - 2474	-
ν Amida I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, Amida II	1618 - 1477	1619 - 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

ν $\equiv$ vibración de estiramiento; δ $\equiv$ vibraciones de flexión; o.o.p. $\equiv$ fuera del plano

El espectro IR se da en la Figura 1.

El espectro de Raman se da en la Figura 2.

Espectroscopía UV/VIS

10 Aparato y condiciones de medida

Espectrómetro UV/VIS	Varian Cary 4
Cubeta	Cuarzo, 1 cm
Intervalo de número de ondas	200-800 nm
Preparación de la muestra	4,67 mg/500 ml de agua
Bandas	309 nm

El espectro de UV/vis se da en la Figura 3.

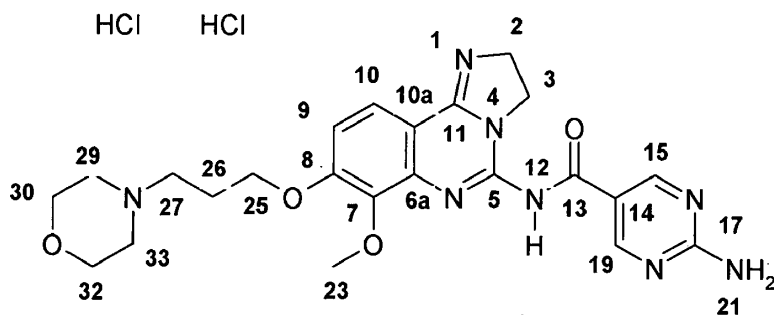
Espectroscopía de RMN

Espectroscopía de RMN ¹H

15 Equipo y parámetros experimentales:

Espectrómetro RMN	Bruker, modelo Avance
Frecuencia de trabajo	500,13 MHz
Disolvente	Dimetilsulfóxido (DMSO-d ₆)
Compuesto de referencia interna	Tetrametilsilano (TMS)
Concentración	Disolución 3,08 mg/ml
Diámetro del tubo de muestra	5 mm
Temperatura	aprox. 25°C
Técnica	Modo transformada de Fourier
Anchura espectral	20,65 ppm
Resolución digital	0,079 Hz/Pt
Longitud del pulso	4,5 µs, ángulo de rotación de la magnetización longitudinal 30°
Tiempo de adquisición	6,34 s
Tiempo de relajación	0,5 s
Nº de decaimientos de inducción libre	32

Fórmula estructural para la asignación de señales de RNM



Desplazamiento químico, multiplicidad de señales, número relativo de núcleos:

Átomos de H (a)	Desplazamiento químico δ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	Nº de núcleos de H /molécula
H-26	2,32	M	2
H-29; H-33	3,11; 3,48	M; M	2; 2
H-30; H-32	3,83; 3,98	M; M	2; 2
H-27	3,29	M	2
-OCH ₃	4,00	S	3
H-25	4,37	T	2
H-2; H-3	4,47; 4,19	T; T	2; 2
H-9	7,39	D	1
NH ₂	7,54	S	2
H-10	8,21	D	1

Átomos de H (a)	Desplazamiento químico δ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	Nº de núcleos de H /molécula
H-16; H-20	8,97	S	1; 1
HCl	11,1; 12,6	bS; bS	1; 1
H-12	13,4	bS	1

a) La numeración se refiere a la fórmula estructural para la asignación de señales de RMN.

b) S = Singlete bS = Singlete ancho D = Doblete

T = Triplete M = Multiplete

El espectro de RMN ^1H del dihidrocloruro de fórmula (II) se da en la Figura 4.

Espectroscopía de RMN ^{13}C

Equipo y parámetros experimentales

Espectrómetro RMN	Bruker, modelo Avance
Frecuencia de trabajo	125,76 MHz
Disolvente	Dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO)
Compuesto de referencia interna	Tetrametilsilano (TMS)
Concentración	Disolución 37,2 mg/ml
Diámetro del tubo de muestra	5 mm
Temperatura	aprox. 27°C
Técnica	Modo transformada de Fourier
Anchura espectral	240,95 ppm
Resolución digital	0,4624 Hz/Pt
Longitud del pulso	11,0 μs , ángulo de rotación de la magnetización longitudinal 90°
Tiempo de adquisición	1,08 s
Tiempo de relajación	4 s
Nº de decaimientos de inducción libre	256

5

Desplazamiento químico, multiplicidad de señales, número relativo de núcleos:

Átomos de C (a)	Desplazamiento químico δ (ppm)	Multiplicidad y constantes de acoplamiento (b)	Nº de núcleos de C /molécula
C-26	22,73	T	1
C-2; C-3	44,96; 45,65	T;T	1; 1
C-29; C-33	50,84	T	1; 1
C-27	53,01	T	1
OCH_3	61,24	Q	1

Átomos de C (a)	Desplazamiento químico δ (ppm)	Multiplicidad y acoplamiento (b)	constantes de Nº de núcleos de C /molécula
C-30; C-32	63,03	T	1; 1
C-25	66,81	T	1
C-10a	100,79	S	1
C-9	112,17	D	1
C-15	118,16	S	1
C-10	123,86	D	1
C-6a	132,43	S	1
C-7	133,95	S	1
C-5	148,58	S	1
C-11	156,29	S	1
C-8	156,89	S	1
C-16; C-20	160,20	D	1; 1
C-18	164,61	S	1
C=O	175,65	S	1

a) La numeración se refiere a la fórmula estructural para la asignación de señales de RMN.

b) S = Singlete (C) D = Doblete (CH) T = Triplete (CH₂) Q = Cuadruplete (CH₃)

Los espectros de RMN ¹³C del dihidrocloruro de fórmula (II) se dan en las Figuras 5 y 6.

Espectrometría de masas

Parámetros experimentales

Espectrómetro de masas	Waters ZQ
Modo ionización	ESI (Ionización por electropulverización)
Disolvente	CH ₃ CN/H ₂ O

5

Interpretación del espectro

Valor de masas (<i>m/z</i>)	Intensidad rel. (%)	Formación de iones
481,2	46	(M + H) ⁺
354,1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261,7	26	(M + 2H + CH ₃ CN) ⁺²
241,2	100	(M + 2H) ⁺²

El espectro de masas del dihidrocloruro de fórmula (II) se da en la Figura 7. Refiérase al espectro para las intensidades relativas de los picos.

10 Análisis experimental

El análisis experimental se realizó por Bayer Industry Services, Leverkusen, Alemania.

Resultados

Elemento	Medido [%]	Calculado [%]	Calculado incluyendo 7,0% de agua [%]	Diferencia
C	47,5	49,9	46,4	1,1
H	5,7	5,5	5,9	0,2
N	19,1	20,3	18,8	0,3
O	18,1	11,6	17,0	1,1
Cl	11,9	12,8	11,9	0,0
Suma	102,3	100,1	100,0	-

El análisis elemental es consistente con una sal de dihidrocloruro de fórmula II con 7% de agua.

Ejemplo 2: Método adicional de preparación de la sal de dihidrocloruro de fórmula (II)

- 5 A una suspensión de 366 g de compuesto de fórmula (I) en 1015 g de agua, se añadieron 183 g de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (32%) mientras se mantiene la temperatura a 20°C (+ -2°) hasta que se alcanzó un pH de 3 a 4. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante más de 10 min., se filtró, y la torta del filtro se lavó con 82 g adicionales de agua. El filtrado se ajustó hasta pH 1,8 a 2,0 usando disolución acuosa de ácido clorhídrico (32%). La mezcla se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente, se añadieron 146 g de etanol (100%),
- 10 y se agitó durante otros 10 min. Se añadió 1 g de cristales de siembra, seguido de 1592 g de etanol en 5 h. La sustancia resultante se eliminó por filtración, se lavó con una mezcla de agua y etanol, y se secó a vacío para dar 410 g (97%) del dihidrocloruro de fórmula (II) de una pureza >99% según HPLC.

Ejemplo 1 Comparativo: Monohidrocloruro de compuesto de fórmula (I)

- 15 A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,04 mmoles) en una mezcla de acetona/agua (9 ml, 8:2 v/v) se añadió una disolución concentrada de ácido clorhídrico (89 µl, 1,07 mmoles, 1,0 equiv., HCl al 36%). Se observó un cambio visible en la mezcla, pero no se obtuvo una disolución transparente. La mezcla se calentó con agitación a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días, y después a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos suspendidos que quedan se eliminaron mediante filtración, se lavaron con acetona/agua, (8:2 v/v), y se secaron (40°C, 100 mbares, 16 h) para dar el producto deseado (0,5 g).

- 20 Caracterización:

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	~85,8% en peso, % de área ~98,4%, suma de impurezas ~1,6%	Calidad significativamente mejorada con respecto al Lote A
IC, % en peso formador de sal	6,0% en peso	Sal ~1:1
TGA	6,3% hasta 200°C	
DSC	pico ancho a 75°C	
XRPD	Predominantemente amorfo	
Microscopía	n. t.	

Los resultados indican que no se formó un monohidrocloruro cristalino. Aunque la pureza de la base se mejoró por el experimento, no se llevaron a cabo estudios adicionales, ya que el material fue predominantemente amorfo.

Ejemplo 2 Comparativo: Sal de bis(hidrogenosulfato) del compuesto de fórmula (I)

- 25 A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (0,5 g, 1,103 mmoles) en una mezcla de acetona/agua (9 ml, 9:1 v/v) se añadió una disolución concentrada de ácido sulfúrico (213 mg, H₂SO₄ al 96%, 2 equiv.). Se observó un cambio visible en la mezcla, pero no se obtuvo una disolución transparente. La mezcla se calentó con agitación a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días, después temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos suspendidos que quedan se aislaron mediante filtración, se lavaron (acetona/agua, 9:1 v/v), y se secaron (40°C, 100 mbares, 16

h) para dar aproximadamente 30 mg del producto deseado.

Ejemplo 3 Comparativo: Sal de ácido cítrico del compuesto de fórmula (I)

5 A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmoles) en una mezcla de etanol/agua (50 ml, 1:2 v/v) se añadió ácido cítrico (2,4 g, 10,2 mmoles, 1,6 equiv.). La mezcla se calentó con agitación a 35°C, se añadieron 25 ml de agua y 100 ml de etanol, y la agitación se continuó a 35°C durante 2 h. La disolución transparente resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 3 días. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración, se lavaron con 10 ml de etanol, y se secaron (40°C, 100 mbares, 24 h) para dar el producto deseado (3,8 g, rendimiento 90%. Nota: la filtración de este material fue muy lenta.

Caracterización:

método analítico	Resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	64,1% en peso, % de área 98,1, suma de impurezas 1,9%	
IC, % en peso formador de sal	30,2% en peso	Sal > 1:1
TGA	% en peso 3,8% hasta 50°C; 29,4% a 130 hasta 200°C	
DSC	Picos anchos	funde con descomposición
XRPD	Cristalino	Cantidades significativas de base libre detectable
Microscopía	Microcristalino; aglomerados	

10 Todos los resultados indican que no se formó una sal real, uniforme, sino más bien una mezcla de la sal de ácido cítrico, la base libre y/o ácido cítrico.

Estabilidad como sólido:

15 La sal de ácido cítrico del compuesto de fórmula (I) (100 mg procedente del Ejemplo 3 Comparativo) se almacenó a 90°C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	62,7 % en peso	
HPLC, DS % de área	96,3 %	Ligeramente inestable; Suma de impurezas ligeramente mayor (3,7% frente a 1,9%)

Solubilidad acuosa:

20 La sal de ácido cítrico del compuesto de fórmula (I) (500 mg procedentes del Ejemplo 3 Comparativo) se agitó a 25°C durante 20 h en agua (5 ml). La suspensión resultante se filtró sobre un filtro de membrana, se midió el pH de la disolución, y la solubilidad se determinó mediante HPLC. El material sólido retenido en el filtro se analizó mediante XRPD y TGA.

método analítico	resultados	Comentarios
solubilidad	~ 8,5 mg/100ml	
pH	3,9	Disolución saturada en agua
XRPD (residuo sólido)	Señales anchas	Cambio significativo; menos cristalino
TGA (residuo sólido)	4,4% a 30° hasta 120°C; 27% a 120° hasta 250°C	

Ejemplo 4 Comparativo: Sal de ácido succínico del compuesto de fórmula (I)

- 5 A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmoles) en una mezcla de acetona/agua (50 ml, 8:2 v/v) se añadió ácido succínico (1,48 g, 12,5 mmoles, 2 equiv.) para formar una suspensión blanca. La mezcla se calentó con agitación a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días, después temperatura ambiente durante 2 h. El aspecto de la mezcla no cambió significativamente durante este período. Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración, se lavaron con unos pocos mililitros de una mezcla de acetona/agua (8:2 v/v), y se secaron (40°C, 100 mbares, 16 h) para dar el producto deseado (3,4 g, 91%).

Caracterización:

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	75,6 % en peso, % de área ~97,6%, suma de impurezas ~2,4%	
IC, % en peso formador de sal	15,1 % en peso	Sal < 1:1
TGA	3,2% hasta 50°C; 17,6% a 140 - 220°C	Similar a base libre
DSC	Picos anchos	Similar a base libre
XRPD	predom. cristalino	Cantidades significativas de base libre detectable
Microscopía	aglomerados	

- 10 La caracterización sugiere que no se formó una sal estequiométrica, uniforme, sino más bien una mezcla de un succinato y la base libre.

Estabilidad como sólido:

La sal de ácido succínico del compuesto de fórmula (I) (100 mg procedentes del Ejemplo 4 Comparativo) se almacenó a 90°C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	48,4 % en peso	sólido parduzco después de 1 w 90°C
HPLC, DS % de área	~97,6% (suma de impurezas ~2,4%)	no estable

15

Solubilidad acuosa:

- 20 La sal del ácido succínico del compuesto de fórmula (I) (500 mg procedentes del Ejemplo 4 Comparativo) se agitó en agua (5 ml) a 25°C durante 20 h. La suspensión resultante se filtró sobre un filtro de membrana, se midió el pH de la disolución, y se determinó la solubilidad mediante HPLC. El material sólido retenido en el filtro se analizó mediante XRPD y TGA.

método analítico	resultados	Comentarios
solubilidad	~5,5 mg/100ml	
pH	4,7	Disolución saturada en agua
XRPD (residuo sólido)	Parcialmente cristalino	Cambio significativo; parcialmente amorfo; base libre detectable
TGA (residuo sólido)	5,5% a 30° hasta 120°C; 15% a 120° hasta 240°C	

Ejemplo 5 Comparativo: Sal de ácido maleico del compuesto de fórmula (I)

A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmoles) en una mezcla de acetona/agua (50 ml, 8:2 v/v)

- 5 se añadió ácido maleico (1,45 g, 12,5 mmoles, 2 equiv.) para formar una disolución casi transparente que se convirtió en una suspensión después de 5 min. La mezcla se calentó con agitación a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días, después temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración, se lavaron con una mezcla de acetona/agua (8:2 v/v), y se secaron (40°C, 100 mbares, 16 h) para dar el producto deseado (4,0 g, 90%). Nota: la filtración de este material transcurrió bien.

Caracterización:

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	62,7 % en peso, % de area ~95,2%, suma de impurezas ~4,8%	
IC, % en peso formador de sal	30,7 % en peso	Sal ~1:2
TGA	5,8% hasta 50°C; 3,7% a 80-150°C; 20,7% a 160-210°C	
DSC	picos anchos	
XRPD	cristalino	diferencias prob. debidas a integración del disolvente; no base libre detectable
Microscopía	cristales	

Los resultados indican que se formó un dimaleato cristalino. La pureza de la base no se mejoró mediante la formación de la sal en este caso.

- 10 Estabilidad como sólido:

La sal de ácido maleico del compuesto de fórmula (I) (100 mg procedentes del Ejemplo 5 Comparativo) se almacenó a 90°C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	59,4 % en peso	
HPLC, DS % de área	~96,9% (suma de impurezas ~3,1%)	Estable

Solubilidad acuosa:

- 15 La sal de ácido maleico del compuesto de fórmula (I) (500 mg procedentes del Ejemplo 5 Comparativo) se agitó en agua (5 ml) a 25°C durante 20 h. La suspensión resultante se filtró sobre un filtro de membrana, se midió el pH de la disolución, y la solubilidad se determinó mediante HPLC. El material sólido retenido en el filtro se analizó mediante XRPD y TGA.

método analítico	resultados	Comentarios
solubilidad	> 8,1 mg/100ml	
pH	3,1	Disolución saturada en agua
XRPD (residuo sólido)	cristalino	Casi idéntico; ligero ensanchamiento de la red cristalina (?)
TGA (residuo sólido)	8% a 30°-90°C; 2,5% a 100°-150°C; 14% por encima de 150°C	

- 20 **Ejemplo 6 Comparativo: Sal de ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula (I)**

A una suspensión del compuesto de fórmula (I) (3,0 g, 6,24 mmoles) en una mezcla de acetona/agua (50 ml, 9:1 v/v) se añadió ácido metanosulfónico (1,2 g, 12,5 mmoles, 2 equiv.) para formar un material pegajoso. La mezcla se

calentó con agitación a 50°C durante 0,5 h, seguido de 35°C durante 3 días. El aspecto de la mezcla no cambió significativamente durante este período. Se añadió acetona adicional (50 ml) a la mezcla y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 5 días adicionales, produciendo una suspensión filtrable junto con material pegajoso. La suspensión se eliminó mediante filtración, se lavó con acetona y se secó (40°C, 100 mbares, 16 h) para dar el producto deseado (3,5 g, 83,3%).

Caracterización:

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	62,9 % en peso, % de area ~96,1%, suma de impurezas ~3,9%	
IC, % en peso formador de sal	26,4 % en peso	Sal ~ 1:2
TGA	6,3% a 30-100°C; 22% a 220°C (descomp.)	
DSC	Picos anchos	
XRPD	predom. cristalino	Parcialmente amorfo
Microscopía	Microcrist., aglomerados	

Todos los resultados indican que se puede formar una sal de dimesilato cristalina. Obviamente, no se han encontrado las condiciones óptimas de cristalización y/o el dimesilato es muy sensible a sus condiciones de formación, ya que el material fue amorfo en parte. La forma polimórfica producida hasta ahora parece ser capaz de captar disolventes/agua.

Estabilidad como sólido:

La sal de ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula (I) (100 mg procedentes del Ejemplo 6 Comparativo) se almacenó a 90°C durante 1 semana.

método analítico	resultados	Comentarios
HPLC, DS % en peso	59,5 % en peso	
HPLC, DS % de área	~96,7% (suma de impurezas ~3,3%)	Estable

Solubilidad acuosa:

La sal de ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula (I) (500 mg procedentes del Ejemplo 6 Comparativo) se agitó a 25°C durante 20 h en agua (5 ml). La muestra se disolvió casi completamente. La mezcla resultante se filtró sobre un filtro de membrana, se midió el pH de la disolución, y la solubilidad se determinó mediante HPLC. Sin embargo, no quedaba suficiente material sólido tras la filtración para un análisis posterior.

método analítico	resultados	Comentarios
solubilidad	> 8,3 mg/100 ml	
pH	~2,3	Disolución saturada en agua
XRPD (residuo sólido)	n.t.	
TGA (residuo sólido)	n.t.	

CONCLUSIONES

Desde un punto de vista fisicoquímico, la sal de dihidrocloruro de fórmula (II) (Ejemplo 4) de la presente invención proporciona resultados técnicos sorprendentes como se observa en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, *más arriba*, como se resume en la Tabla 5, *más abajo*:

Tabla 5

Propiedad	Ácido cítrico (Ej. Comp. 3)	Ácido succínico (Ej. Comp. 4)	Ácido maleico (Ej. Comp. 5)	Ácido mesulfónico (Ej. Comp. 6)	Ácido clorhídrico (Ej. 1)	Compuesto de fórmula (I) (base libre)	Criterios
estequiometría	~1: 1	~1: 1	~1: 2	~1: 2	1: 2		Basado en HPLC/IC
procedimiento quím.	○	-	○	-	○	-	rendimiento, procesamiento final
pureza	+	+	○	○	+	○	HPLC % de área
estabilidad de la sal	○	-	+	n.d.	++	n.a.	disgregación con/en agua
cristalinidad	○	-	+	○	++	○	XRPD
hidratos					~ 4 H ₂ O		1 w a 95% r.h.; solub. ac
solubilidad ac.	~ 8,5.	~ 5,5	> 8,1	> 8,3	> 8,8	-	16 h a 25°C (mg/100ml)
estab. term. disolución	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	24 h a 70°C; 1 w a 25°C
estab. term. sólido	+	--	+	+	+	++	1 w a 90°C
CD global	○	--	○	--	+	○	
-- muy desventajoso - desventajoso ○: indiferente +: ventajoso ++: muy ventajoso n.a.: no aplicable n.f.: no encontrado n.d.: no determinado; sin disolución transparente tras la filtración, probablemente debido a la formación de micelas.							

En primer lugar, como se observa a partir del Ejemplo 1 Comparativo, inesperadamente, los resultados indican que no se formó un monohidrocloreto cristalino del compuesto de fórmula (I): fue predominantemente amorfo. Por el contrario, como se observa a partir del Ejemplo 1, la sal de dihidrocloreto de fórmula (II) puede formar una sal de dihidrocloreto estable, cristalina. La sal de dihidrocloreto cristalina es estable frente a reversión en agua hacia la base libre.

Además, la sal de dihidrocloreto de la presente invención tiene una estabilidad superior en agua en comparación con las otras sales mencionadas. Eso significa que la sal no revierte en agua a la base libre en las condiciones ensayadas, es decir, no se produce la precipitación de la base libre.

La cristalinidad de la sal de dihidrocloreto de la presente invención fue superior frente a la sal de monohidrocloreto (que se encontró predominantemente amorfa en XRPD).

En segundo lugar, como se observa a partir del Ejemplo 5 Comparativo, (tabla de caracterización), a partir de los

resultados de XRPD, los comentarios son que hay diferencias en la sal de maleato del compuesto de fórmula (I) del Ejemplo 5 Comparativo: como se menciona, estas diferencias son debidas probablemente a la integración de disolvente. Además, se puede observar a partir del Ejemplo 5 Comparativo que la pureza de la base no se mejoró por la formación de la sal de maleato. Por el contrario, como se observa en el Ejemplo 1 (la sal de dihidrocloruro de la presente invención), se puede observar que la pureza de la base libre se mejoró por la formación de la sal de dihidrocloruro.

Además, la calidad de la sustancia farmacéutica se mejoró con la formación de la sal de dihidrocloruro.

Además, una propiedad adicional técnicamente ventajosa de la sal de dihidrocloruro (II) de la presente invención es que la forma de sal cristalina ayudaría idealmente además a mejorar el procedimiento de purificación y el procesamiento final: es estable como un sólido y en disolución, y se ajusta a la estrategia galénica (por ejemplo, la sal de la presente invención se disuelve más rápidamente que el compuesto de fórmula (I) (la base libre), lo que representa una ventaja técnica clara.

Por lo tanto, en conjunto, como se observa a partir de la Tabla 5, véase *más arriba*, el dihidrocloruro es sorprendentemente ventajoso en términos de pureza, estabilidad de la sal, cristalinidad, y solubilidad acuosa.

Además, de forma muy importante, como se observa en los ensayos bioquímicos de PI3K α y PI3K β : tanto la base libre como la sal de dihidrocloruro mostraron actividades similares en ambos ensayos bioquímicos de PI3K α y PI3K β . La potencia ligeramente mejor con la forma de sal de dihidrocloruro puede ser debida a solubilidad mejorada. Esto es claramente muy ventajoso.

Formulaciones farmacéuticas de la sal de la presente invención

Como se menciona anteriormente, la sal de la presente invención puede estar en forma de una formulación farmacéutica que está lista para uso para ser administrada simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente. Los componentes se pueden administrar independientemente entre sí mediante la vía oral, intravenosa, tópica, instilaciones locales, intraperitoneal o nasal.

Dichas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Para los fines de esta invención, un paciente es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye la sal de la presente invención, que está en forma de una composición de formulación farmacéutica que está comprendida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicha sal. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de forma que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al vehículo no reduzcan los efectos beneficiosos del componente, y/o combinación. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de una combinación es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se esté tratando. Las sales de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualesquiera formas de dosificación unitaria convencionales eficaces, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y prolongada, oralmente, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftálmicamente, ópticamente, sublingualmente, rectalmente, vaginalmente, y similar.

Para la administración oral, las sales se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, pastillas, comprimidos, trociscos, tabletas, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar según métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo gelatina de corteza dura o blanda normal que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra realización, la sal de esta invención se puede conformar en comprimidos con bases convencionales para comprimidos, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido tras la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar la fluidez de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones formadores de los comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, de calcio o de cinc, tinturas, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o sabor a cerezas, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables al paciente. Los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida orales incluyen fosfato dicálcico, y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, y alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes como revestimientos otros diversos materiales, o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, pastillas o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar, o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida, o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como haba de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, y un conservante, tal como metil y propilparabenos, y agentes saborizantes y colorantes.

La sal de esta invención también se puede administrar parenteralmente, esto es, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o intraperitonealmente, como dosis inyectables del compuesto en preferiblemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tal como agua, disolución salina, disoluciones acuosas de dextrosa y de azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Ilustrativo de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de haba de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y de trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetilalquilamonio, haluros de alquilpiridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo alquil, aril, y olefinsulfonatos, alquil olefin éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de amina grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de 2-alquilimidazolinamonio cuaternario, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de alrededor de 0,5% a alrededor de 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También se pueden usar ventajosamente conservantes y tampones. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación oscila preferiblemente desde alrededor de 5% hasta alrededor de 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el HLB anterior, o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ilustrativo de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos con polietilensorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo estearato de polioxietileno, un producto de

condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

- 5 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer, disoluciones isotónicas de cloruro sódico y disoluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean como disolventes o medios de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la
10 preparación de inyectables, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 15 Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la patente US nº 5.023.252, presentada el 11 de junio de 1991, incorporada aquí como referencia). Tales parches se
20 pueden construir para el suministro continuo, pulsado o según demanda, de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de gel polimérico, que son conocidas en la técnica.

- Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente vía un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes
25 farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar directamente un fármaco al cerebro implican habitualmente la colocación de un catéter para el suministro del fármaco en el sistema ventricular del paciente para atravesar la barrera hematoencefálica. En la patente US nº 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991, se describe uno de tales sistemas de suministro implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo.

- 30 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes formadores de compuestos farmacéuticamente aceptables convencionales, generalmente denominados como vehículos o diluyentes, según se necesiten o se deseen. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of
35 Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

- 40 Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

- 45 agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes en aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂ClC-CClF₂ y CClF₃);

agentes de desplazamiento del aire (los ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);

- 50 conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

- antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- 5 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos, y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- 10 agentes portadores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a Rojo FD&C nº 3, Rojo FD&C nº 20, Amarillo FD&C nº 6, Azul FD&C nº 2, Verde D&C nº 5, Naranja D&C nº 5, Rojo D&C nº 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes aclaradores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- 15 agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita, y vainilla);
- 20 humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol, y sorbitol);
- agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 25 bases para ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento polietilenglicólico, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo, y ungüento de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidílicos, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 30 plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua pura, agua para inyección, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación);
- 35 agentes que dan rigidez (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y monopalmitato de sorbitán);
- 40 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);
- agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- 45 antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

- aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);
- 5 diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- 10 excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico);
- disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, y almidón);
- 15 deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz, y talco);
- lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de cinc);
- opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);
- 20 agentes para dar brillo a los comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico, y parafina);
- agentes tonificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);
- 25 agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma de tragacanto); y
- agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetilenoxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).
- Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar según lo siguiente:
- 30 Disolución IV Estéril: Una disolución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se puede obtener usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La disolución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5%, y se administra como una infusión IV durante alrededor de 60 minutos.
- Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con disolución salina o dextrosa estéril inyectable al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con disolución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o mediante infusión IV durante 15-60 minutos.
- 35 Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente disolución o suspensión para inyección intramuscular:
- 50 mg/ml del compuesto deseado, insoluble en agua, de esta invención
- 40 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 9 mg/ml de cloruro de sodio
- 9 mg/ml de alcohol bencílico
- 45 Cápsulas de Corteza Dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara llenando cápsulas de galantina duras de dos piezas estándar, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de Gelatina Blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible, tal como aceite de haba de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol, para preparar una mezcla medicinal miscible con el agua.

Comprimidos: Un gran número de comprimidos se prepara mediante procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria sea 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad, o retrasar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.

Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Estos son formas sólidas de dosificación oral obtenidas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para disolución y suministro inmediatos de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacéuticos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o con componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Método para tratar cáncer

Dentro del contexto de la presente invención, el término "cáncer" incluye, pero no se limita a, cánceres de la mama, del pulmón, del cerebro, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del hígado, del ojo, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen mieloma, linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del aparato urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma y retinoblastoma intraocular.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y célula escamosa.

Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de células pilosas.

La presente invención describe un método para usar la sal de la presente invención, para tratar cáncer, como se

describe *más abajo*, particularmente NSCLC, CRC, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de hepatocitos o de mama, de mamífero. La sal de la presente invención se puede utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis, en el tratamiento o profilaxis de cáncer, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, una cantidad de una combinación de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster de la misma, etc., que es eficaz para el tratamiento o profilaxis de cáncer, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama.

El término “tratar” o “tratamiento”, como se señala a lo largo de este documento, se usa de forma convencional, por ejemplo el manejo y cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Dosis y administración

Basándose en técnicas estándar de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento o profilaxis de cáncer, en particular NSCLC, CRC, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos o cáncer de mama, mediante pruebas estándar de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de la sal de esta invención para el tratamiento de la indicación. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de la afección puede variar ampliamente según muchas consideraciones, incluyendo, pero sin limitarse a, la combinación particular y la dosis unitaria empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente desde alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por día. Los calendarios de dosificación clínicamente útiles oscilarán desde una a tres veces una dosis diaria hasta una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, “los descansos farmacéuticos”, en los que no se dosifica al paciente con un fármaco durante un cierto período de tiempo, pueden ser beneficiosos para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces por día, o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg, administrada entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria media será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

El régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones farmacéuticas, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de una combinación de la presente invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable, o composición de los mismos, se pueden averiguar por las personas expertas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

Terapias que usan la sal de la presente invención: uno o más agentes farmacéuticos adicionales

La sal de la presente invención se puede administrar como el único agente farmacéutico, o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en el que la combinación resultante de la sal de la presente invención y el agente farmacéutico adicional no provoca efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, la sal de la presente invención se puede combinar con un componente C, es decir, uno o más agentes farmacéuticos adicionales, tales como agentes antiangiogénicos, antihiperproliferativos, antiinflamatorios, analgésicos, inmunorreguladores, diuréticos, antiarrítmicos, antihipercolesterolémicos, antidiabéticos, o antivirales, y similares, conocidos, así como con mezclas y sales de los mismos.

El componente C puede ser uno o más agentes farmacéuticos tales como aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmét, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogen, denileucin difitox, depo-medrol,

deslorelina, dexametasona, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidróico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hycantin, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, lenalidomida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel (cuando el componente B no es el mismo paclitaxel), pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfimer sodio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procabazina, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludróico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatin stimamer, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandróico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, talidomida, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledróico, o sus sales.

En una realización de la presente invención, el componente C puede ser uno o más de los siguientes: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucin diftotox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandróico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuporelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidróico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procabazina, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedróico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, sodio glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimálámero, ácido zoledróico, zorrubicina. Como alternativa, dicho componente C puede

ser uno o más agentes farmacéuticos adicionales seleccionados de gemcitabina, paclitaxel (cuando el componente B no es él mismo paclitaxel), cisplatino, carboplatino, butirato de sodio, 5-FU, doxorubicina, tamoxifeno, etopósido, trastumazab, gefitinib, intrón A, rapamicina, 17-AAG, U0126, insulina, un derivado de insulina, un ligando de PPAR, un fármaco de sulfonilurea, un inhibidor de α -glucosidasa, una biguanida, un inhibidor de PTP-1 B, un inhibidor de DPP-IV, un inhibidor de 11-beta-HSD, GLP-1, un derivado de GLP-1, GIP, un derivado de GIP, PACAP, un derivado de PACAP, secretina o un derivado de secretina.

Como alternativa, dicho componente C puede ser uno o más agentes farmacéuticos seleccionados de: un taxano, tal como docetaxel, paclitaxel, o taxol; una epotilona, tal como ixabepilona, patupilona, o sagopilona; mitoxantrona; prednisolona; dexametasona; estramustina; vinblastina; vincristina; doxorubicina; adriamicina; idarrubicina; daunorrubicina; bleomicina; etopósido; ciclofosfamida; ifosfamida; procarbazona; melfalán; 5-fluorouracilo; capecitabina; fludarabina; citarabina; ara-c; 2-cloro-2'-desoxiadenosina; tioguanina; un anti-andrógeno, tal como flutamida, acetato de ciproterona, o bicalutamida; bortezomib; un derivado de platino, tal como cisplatino, o carboplatino; clorambucilo; metotrexato; y rituximab.

Agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir como componente C a la combinación de la sal de la presente invención incluyen pero no se limitan a compuestos enunciados en los regímenes farmacéuticos para la quimioterapia contra el cáncer en la 11ª edición del Índice Merck, (1996), que se incorpora aquí como referencia, tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso como componente C con la combinación de la sal de la presente invención incluyen pero no se limitan a aquellos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora aquí como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxiciditidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel (cuando el componente B no es él mismo paclitaxel), pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso como componente C con la combinación de la sal de la presente invención incluyen pero no se limitan a otros agentes contra el cáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos como componente C en combinación con la sal de la presente invención servirá para:

(1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo,

(2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras terapias combinadas,

(4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándar,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o

(8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras sales de agentes contra el cáncer producen efectos antagónicos.

SECCIÓN BIOLÓGICA

Ensayo de cinasa de lípido radioactivo PI3K α y PI3K β

El ensayo bioquímico de p110 α es un ensayo radioactivo que mide la incorporación de ^{33}P en el sustrato de p110 α , fosfatidilinositol (PI). Este ensayo es una modificación de un ensayo desarrollado en RCK (Fuchikami et al., 2002). Una p110 α truncada (ΔN 1-108) N-terminal etiquetada con His y las mismas proteínas p110 β (ΔN 1-108) truncadas que carecen del dominio de unión a p85 se expresaron en células Sf9 y se purificaron hasta una pureza >50%. Para la generación de curvas de IC_{50} , la reacción se llevó a cabo en un formato de 384 pocillos usando placas MaxiSorp en las siguientes condiciones. Las placas se revistieron con 2 μg /pocillo de una relación molar 1:1 de fosfatidilinositol (PI: Avanti #840042C) y fosfatidilserina (PS: Avanti #840032C) diluidas en cloroformo. El disolvente orgánico se dejó evaporar almacenando las placas en la campana de humos durante toda la noche. Las placas se cerraron herméticamente entonces con selladores de placa mylar y se almacenaron hasta un mes a 4°C hasta que se necesitaron. Se añadieron 7,5 ng de proteína p110 α purificada truncada a cada pocillo, que contiene 9 μl de tampón de reacción (50 mM de MOPSO pH 7,0, 100 mM de NaCl, 4 mM de MgCl_2 , 0,1% (p/v) de BSA), excepto para los pocillos de control negativo, que recibieron solamente tampón de reacción. Se transfirió un microlitro de cada compuesto de ensayo en DMSO a partir de diluciones madre para generar una respuesta a la dosis de ocho puntos (0,0, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 y 10 μM de concentración de compuesto BAY final). Las reacciones se comenzaron mediante la adición de 5 μl de una disolución de ATP 40 μM que contiene 20 $\mu\text{Ci/ml}$ de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$, y se dejaron transcurrir durante dos horas a temperatura ambiente con mezclamiento suave. Las reacciones se terminaron mediante la adición de 5 μl de una disolución madre de EDTA 25 mM. Las placas se lavaron con un lavador de placas de 384 pocillos en tampón sin detergente, y se añadieron a cada pocillo 25 μl de cóctel de centelleo UltimaGold. La radioactividad incorporada en el sustrato de PI inmovilizado se determinó con un contador de centelleo de líquidos BetaPlate. La inhibición se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 1 - (\text{T}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) / (\text{P}_{\text{cpm}} - \text{B}_{\text{cpm}}) \times 100$$

T_{cpm} = ^{33}P -cpm en presencia de compuesto de ensayo

B_{cpm} = ^{33}P -cpm en control de fondo (sin enzima)

P_{cpm} = ^{33}P -cpm en control de enzima p110 (sin inhibidor)

Los valores de IC_{50} para la base libre y la sal de dihidrocloruro en los ensayos bioquímicos de p110 α y p110 β se resumen en la Tabla A. Los dos compuestos mostraron actividades similares en los ensayos bioquímicos tanto de PI3K α como de PI3K β . La potencia ligeramente mejor con la forma de sal de dihidrocloruro puede ser debida a solubilidad mejorada.

Tabla A. Actividad de la base libre y la sal de dihidrocloruro en ensayos de PI3K α y PI3K β

Compuesto	PI3K α IC_{50} (M)	PI3K β IC_{50} (M)
Base libre	4,96E-10	3,72E-09
Sal de dihidrocloruro	1,23E-10	1,00E-09

Ensayos de proliferación

La proliferación celular se determinó usando el kit de viabilidad celular luminiscente Cell Titer-Glo de Promega (número de Catálogo G7573) después de 72 horas de exposición a los fármacos. De forma breve, las células se sembraron en placas a 500-1000 células/pocillo de placas de 384 pocillos en 25 μl de medio de crecimiento. Para cada estirpe celular ensayada, las células se sembraron en placas en una placa distinta para la determinación de la luminiscencia a las $t = 0$ horas y $t = 72$ horas de puntos de tiempo. Tras la incubación durante toda la noche a 37°C, los valores de luminiscencia para las muestras a $t = 0$ se determinaron añadiendo 25 μl de disolución Cell Titer-Glo por pocillo, transfiriendo las placas a un agitador orbital durante 10 minutos a temperatura ambiente, y leyendo entonces las placas en un contador Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS, usando la ventana de luminometría (la detección de luz máxima se mide a 428 nm). Las placas de dosis para los puntos de tiempo de $t = 72$ horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento en un volumen final de 30 μl . Las células se incubaron entonces durante 72 horas a 37°C. Los valores de luminiscencia para las muestras de $t = 72$ horas se determinaron añadiendo 30 μl de disolución Cell Titer-Glo de Promega, colocando las células en un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente, y leyendo entonces la luminiscencia usando un luminómetro Victor. Para el procesamiento de datos, los valores de $t = 0$ se restaron de los determinados para los puntos de tiempo $t = 72$ horas, tanto para las muestras tratadas como no tratadas. Las diferencias en porcentaje en luminiscencia entre las tratadas con fármaco y los controles se usan para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento.

En un panel de 16 estirpes celulares tumorales que cubren 6 indicaciones de cáncer, tanto la base libre como la sal de dihidrocloruro mostraron actividades antiproliferativas potentes, y la diferencia en los valores de IC_{50} fue menor que 3 veces en todas las estirpes celulares tumorales ensayadas. Estos datos indicaron claramente que la sal de dihidrocloruro retiene la actividad antitumoral de la base libre.

Tabla B. Actividad antiproliferativa de la base libre y del dihidrocloruro en ensayos de proliferación de estirpes celulares tumorales

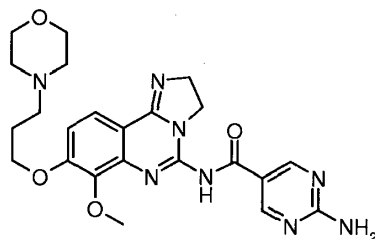
Estirpe celular	Tejido	IC50 de la base libre (nM)	IC50 de la sal de dihidrocloruro (nM)	Relación de IC ₅₀
KPL4	Mama	3	3	1,0
BT474		5	10	0,5
T47D		6	2	2,8
BT20		6	2	3,1
MCF7		27	9	3,0
MDA-MB-468		760	256	3,0
SK-Br-3		2	1	1,5
LNCaP	Próstata	69	67	1,0
PC3		100	90	1,1
Colo205	Colon	48	110	0,4
HT29		27	10	2,7
HCT116		56	72	0,8
A549	Pulmón	37	44	0,8
H460		46	67	0,7
U87MG	Cerebro	85	85	1,0
786O	Riñón	116	247	0,5

Referencia:

- 5 Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biomol Screen. 7(5):441-50 (2002). A versatile high-throughput screen for inhibitors of lipid kinase activity: development of an immobilized phospholipid plate assay for phosphoinositide 3-kinase gamma.

REIVINDICACIONES

1. Sal de dihidrocloruro de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida de fórmula (II):



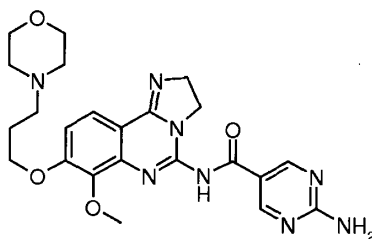
. 2 HCl

(II),

5 o un solvato, hidrato o tautómero de la misma.

2. La sal de dihidrocloruro de fórmula (II) según la reivindicación 1, que está en forma cristalina.

3. Un método para preparar la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2, comprendiendo dicho método añadir ácido clorhídrico a un compuesto de fórmula (I):



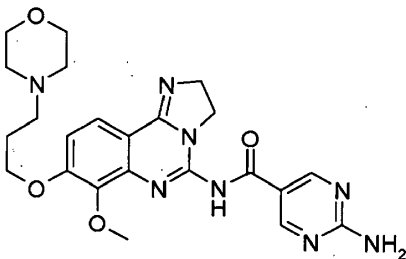
1

10

(I),

preferiblemente en suspensión,

formando de ese modo dicha sal de dihidrocloruro de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

4. El método según la reivindicación 3, comprendiendo dicho método:

15

a) añadir ácido clorhídrico, tal como por ejemplo disolución acuosa de ácido clorhídrico (32%), a una suspensión de dicho compuesto de fórmula (I) en un medio, tal como por ejemplo agua, a una temperatura de entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como a una temperatura de 20°C (+/-2°), hasta que se alcanza un pH de 3 a 4;

b) agitar la mezcla resultante a una temperatura entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, durante un período de tiempo, tal como por ejemplo durante más de 10 minutos; y, opcionalmente

5 c) separar por filtración el sólido resultante y lavar la torta del filtro, tal como por ejemplo con agua, ajustar después el pH del filtrado hasta pH 1,8 a 2,0 usando ácido clorhídrico, tal como por ejemplo disolución acuosa de ácido clorhídrico (32%); y, opcionalmente,

10 d) agitar la mezcla durante un período de tiempo, tal como por ejemplo 10 minutos, a una temperatura entre el punto de congelación y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, añadir etanol, seguido de la agitación adicional durante un período de tiempo, tal como por ejemplo durante 10 minutos; y, opcionalmente,

e) añadir cristales de siembra, opcionalmente seguido de la adición de etanol durante un período de tiempo tal como por ejemplo en 5 horas; y, opcionalmente,

f) separar por filtración el dihidrocloruro resultante de fórmula (II), opcionalmente lavar con una mezcla de agua y etanol, y opcionalmente secar, tal como por ejemplo a vacío,

15 proporcionando así la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2.

5. El método según la reivindicación 3, comprendiendo dicho método:

a) añadir dicho ácido clorhídrico a dicho compuesto de fórmula (I) en por ejemplo acetona/agua o etanol/agua; y, después, opcionalmente,

20 b) calentar a una temperatura entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo a 40 a 60°C, tal como por ejemplo a 50°C, durante un período de tiempo preferiblemente de 0,2 a 2 horas por ejemplo, tal como por ejemplo 0,5 horas; después, opcionalmente,

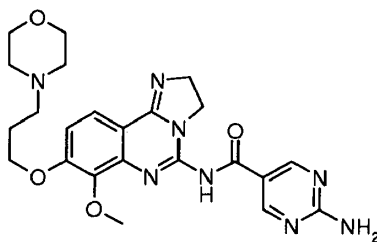
25 c) calentar adicionalmente a una temperatura entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo a 30 a 40°C, tal como por ejemplo a 35°C, durante un período de tiempo tal como por ejemplo 1 a 4 horas, con agitación opcional de dicha suspensión a una temperatura de entre el punto de ebullición y el punto de congelación de la mezcla, tal como por ejemplo 10 a 45°C, tal como por ejemplo a 35°C, durante un período de tiempo por ejemplo preferiblemente 12 a 72 horas, tal como por ejemplo 72 horas, opcionalmente seguido de la agitación de dicha suspensión a una temperatura de entre el punto de congelación de la mezcla y el punto de ebullición de la mezcla, tal como por ejemplo a temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 0 a 4 horas, tal como por ejemplo 2 horas; y, opcionalmente,

30 d) filtrar, lavar opcionalmente y secar,

proporcionando así la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2.

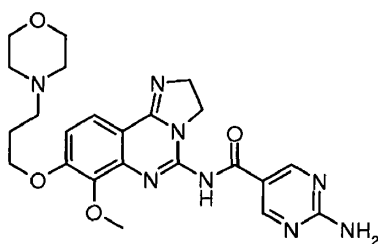
35 6. El método según la reivindicación 3 ó 5, en el que dicho ácido clorhídrico es disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (HCl al 36%) y se añade a dicho compuesto de fórmula (I) en una mezcla de acetona/agua (8:2 v/v), seguido del calentamiento a una temperatura de 50°C, durante un período de tiempo 0,5 horas, seguido después de calentamiento adicional, a una temperatura de 35°C, durante un período de tiempo de 72 horas, agitando después dicha suspensión a una temperatura de temperatura ambiente, durante un período de tiempo de 2 horas, seguido de la filtración, lavado con mezcla de acetona/agua, y secado en un horno de vacío (por ejemplo 40°C, 100 mbares, 16 h), proporcionando así dicha sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I):



40 (I),

para la preparación de la sal de dihidrocloruro de fórmula (II):



. 2 HCl

(II).

8. La sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2, para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

9. Uso de la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, más particularmente para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente cáncer pulmonar, en particular carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer pancreático, carcinoma de hepatocitos, o cáncer de mama.

10. Uso de la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 9, en el que dicho cáncer es un linfoma.

11. Uso de la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 10, en el que dicho linfoma se selecciona de linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

12. Uso de la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 10 u 11, en el que dicho linfoma es linfoma no de Hodgkin.

13. Una composición farmacéutica que comprende la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2.

14. Una composición farmacéutica que comprende la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2, y un agente farmacéutico adicional.

15. Una combinación farmacéutica que comprende la sal de dihidrocloruro según la reivindicación 1 ó 2, y uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

16. La combinación farmacéutica según la reivindicación 15, en la que dicho agente farmacéutico adicional se selecciona de: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucin diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, sodio glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorrelina, trofosfamida, triptófono, ubenimex,

valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

FIGURA 1

Espectro de IR del dihidrocloruro de fórmula (II)

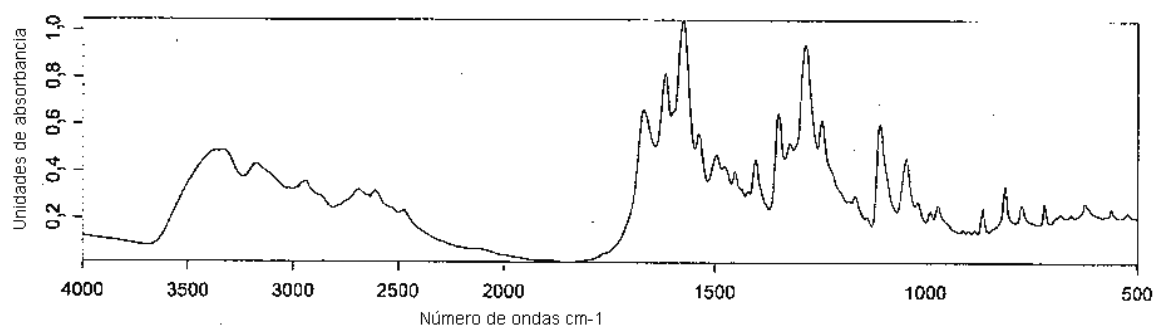


FIGURA 2

Espectro de Raman del dihidrocloruro de fórmula (II)

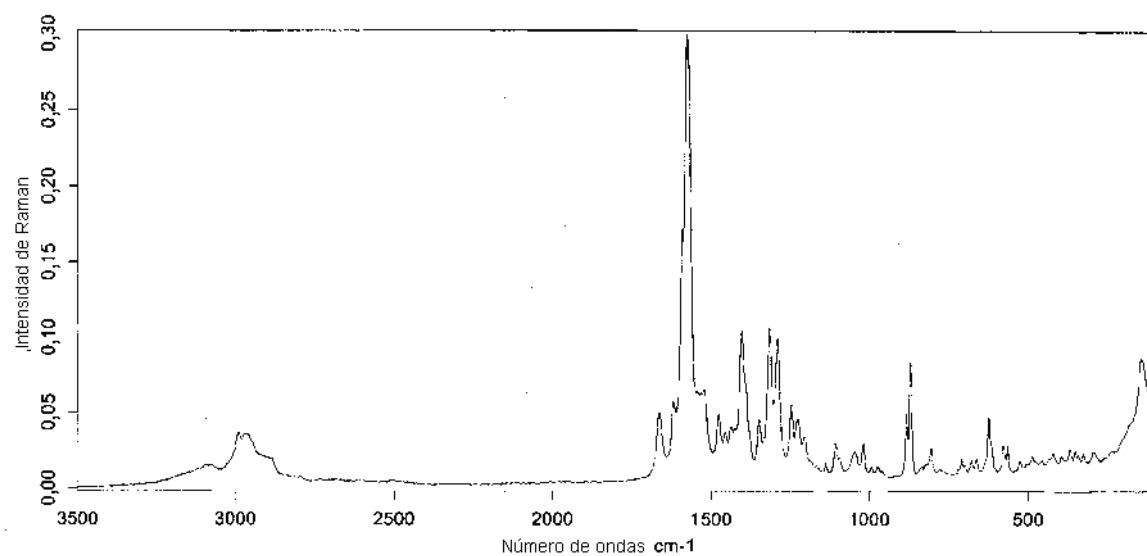


FIGURA 3

Espectros UV/VIS del dihidrocloruro de fórmula (II)

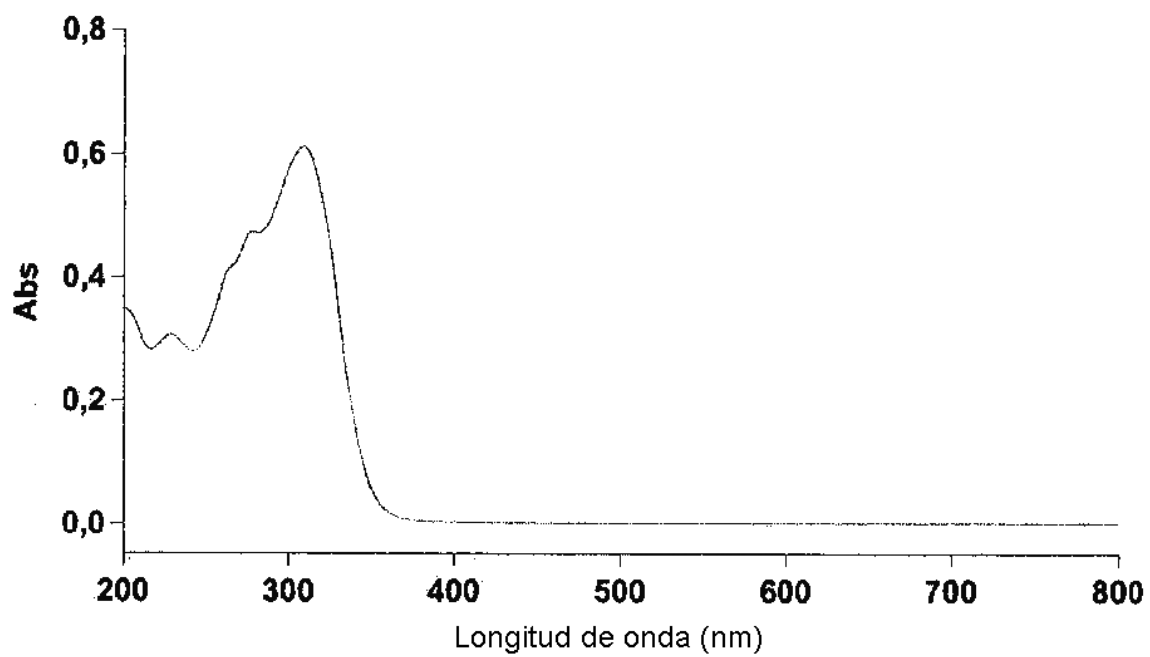
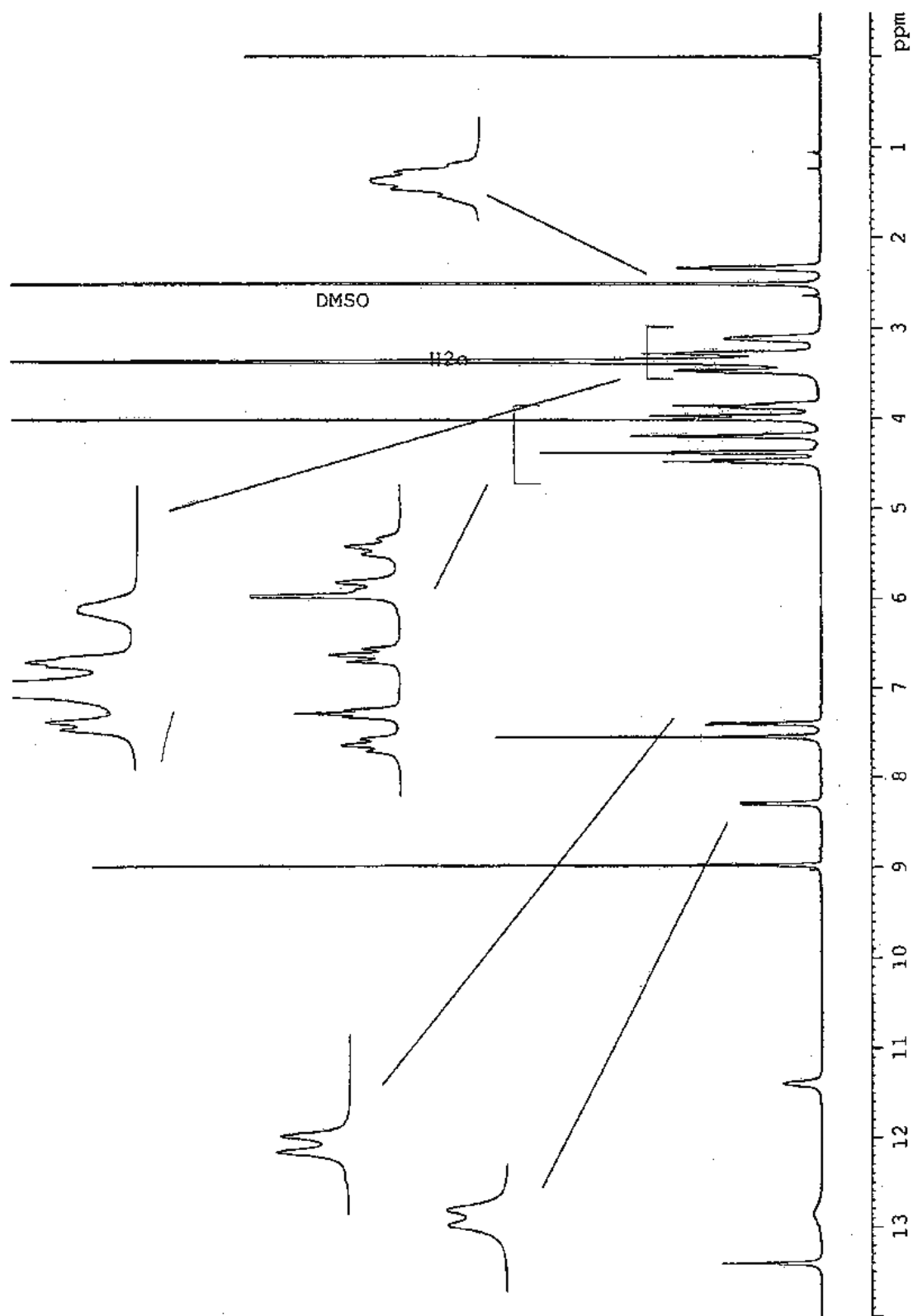


FIGURA 4



Espectro de RMN ^1H del dihidrocloruro de fórmula (II)

FIGURA 5

Espectro de RMN ^{13}C del dihidrocloruro de fórmula (II)

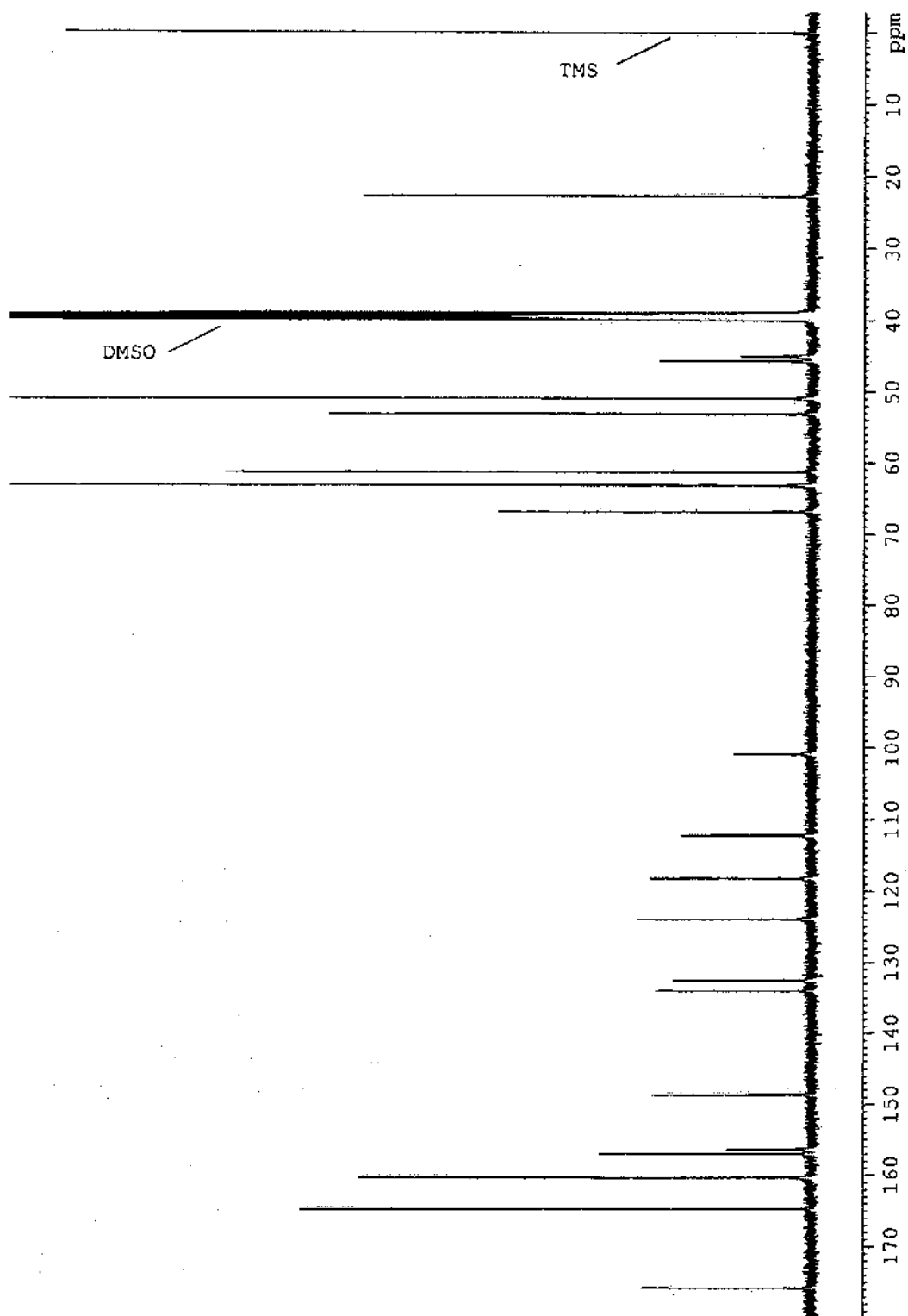


FIGURA 6

Espectros de RMN ^{13}C del dihidrocloruro de fórmula (II)

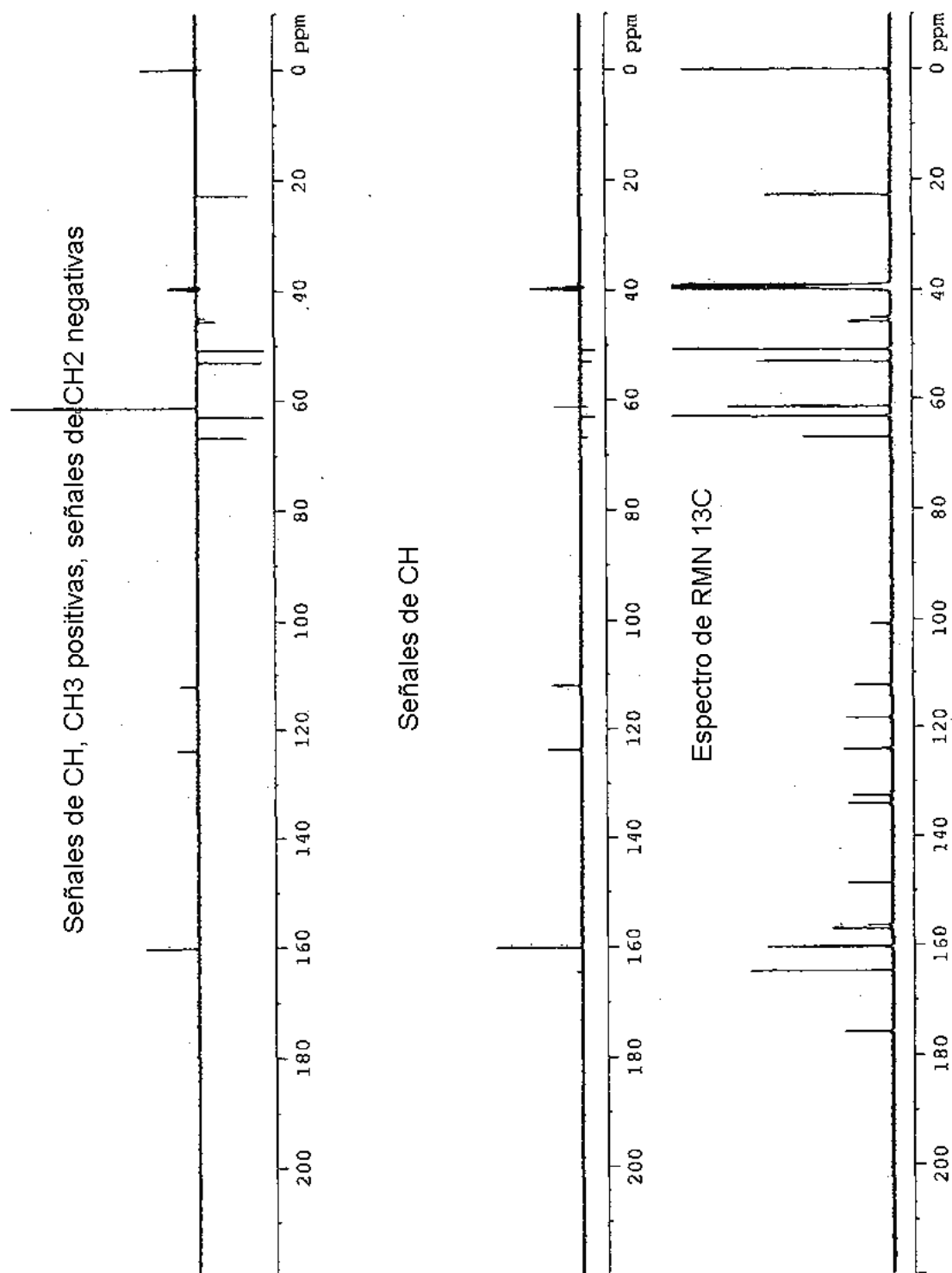


FIGURA 7

Espectro de masas del dihidrocloruro de fórmula (II)

