

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 149**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/EP2014/061711**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195408**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14728567 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3003381**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**06.06.2013 EP 13170754**

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

**31.01.2018**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178  
13353 Berlin , DE**

72 Inventor/es:

**SCHULZE, VOLKER;  
BRÜNING, MICHAEL y  
STÖCKIGT, DETLEF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 652 149 T3

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

## DESCRIPCIÓN

### Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida o una sal, hidrato o solvato del mismo, tal como se describe y define en el presente documento, a procedimientos de preparación de dichas composiciones, y al uso de las composiciones para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

### Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos químicos que inhiben la cinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (que también se conoce como tirosina treonina cinasa, TTK).

Mps-1 es una Ser/Thr cinasa con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación mitótico (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), asegurando de este modo una segregación adecuada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A y col., Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del aparato del huso a través de sus cinetocoros. El punto de verificación mitótico es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes e impide que las células en mitosis entren en la anafase y que, de este modo, completen la división celular con los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula entra en la anafase y avanza en la mitosis. El punto de verificación mitótico consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (deficientes en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (gemación desinhibida por benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la cinasa Mps-1, así como otros componentes, sobreexpresándose muchos de estos en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B y col., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la cinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación mitótico se ha demostrado a través de un silenciamiento con ARNsh, por medio de la genética química, así como con inhibidores químicos de la cinasa Mps-1 [Jelluma N y col., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH y col., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK y col., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M y col., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Hay numerosas evidencias que permiten establecer una relación entre una función reducida pero incompleta del punto de verificación mitótico y la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. En cambio, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de verificación mitótico da como resultado una segregación gravemente inadecuada de los cromosomas y una inducción de la apoptosis de las células tumorales [Kops GJ y col., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81].

Por lo tanto, la anulación del punto de verificación mitótico a través de la inhibición farmacológica de la cinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos u otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

Los documentos WO 2011/064328, WO 2011/063907, WO 2011/063908 y WO 2013/087579A1 se refieren a las [1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridinas y su uso en la inhibición de la cinasa Mps-1.

Una vía de administración de fármacos preferida es la cavidad bucal. Esta vía proporciona la mayor comodidad y conveniencia de dosificación. La biodisponibilidad que se logra después de una administración oral puede tomarse como una medida de la utilidad potencial que puede presentar una forma de dosificación oral de un fármaco. La biodisponibilidad después de una aplicación oral depende de diversos factores, tales como la solubilidad de la sustancia activa en los medios acuosos, la concentración de la dosis, la disolución de la forma de dosificación la absorción a través del tracto gastrointestinal y el efecto del primer paso. Por lo tanto, se desean composiciones farmacéuticas para su aplicación oral que contengan un inhibidor de Mps-1, que den como resultado una disolución, absorción y exposición en mamíferos mejoradas, una variabilidad entre los pacientes mejorada y una eficacia clínica global mejorada.

### Sumario de la invención

Recientemente, se ha descubierto que el objetivo de una eficacia, una estabilidad metabólica, una capacidad de disolución y una capacidad de absorción superior mejoradas y una biodisponibilidad aumentada y otras necesidades, que resultará evidente para un experto en la materia, se cumple con la presente invención, que se describe con más detalle más adelante. La presente invención proporciona una composición farmacéutica, tal como se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas y al uso de dichas composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de

una enfermedad.

### **Descripción detallada de la invención**

Los términos mencionados en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno" o "halo-" debe entenderse como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o  
10 un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

El término "halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal o ramificado, saturado en el que el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos  
15 de hidrógeno está reemplazado, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi" debe entenderse preferentemente como un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo), en el que el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" se ha definido anteriormente, por  
20 ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

El término "halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi" debe entenderse preferentemente como un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi monovalente, saturado lineal o ramificado, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de igual o diferente manera,  
por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de igual o diferente manera, por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero  
30 del mismo.

El término "halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los  
35 átomos de hidrógeno está reemplazado, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2  
40 o 3 átomos de carbono ("C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alqueno"), debiéndose entender que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un enlace doble, dichos enlaces dobles podrán estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropeno, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimeteil)etenilo, buta-1,3-

dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquinilo” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado que contiene uno o más enlaces triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alquinilo”). Dicho grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-  
5 inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo” debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo, mono o bicíclico, saturado, monovalente que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo hidrocarburo bicíclico. Dicho anillo cicloalquilo puede contener, opcionalmente, uno o más enlaces dobles, por ejemplo, cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno o ciclohexeno, en el que el enlace entre dicho anillo y el resto de la molécula puede ser con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, tanto saturado como insaturado.

El término “anillo heterocíclico”, tal como se usa en el término “anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros”, o “anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros” o “anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros”, por ejemplo, tal como se usa en la definición de compuestos de fórmula general (I) tal como se define en el presente documento, debe entenderse como un anillo monocíclico saturado que contiene un átomo de nitrógeno, siendo dicho átomo de nitrógeno el punto de unión de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno, opcionalmente, contiene además 1 o 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O y C(=O) y S. Particularmente, sin limitarse al mismo, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo azetidino, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros, tal como un anillo pirrolidino u oxazolidinino, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros, tal como un anillo piperidino o morfolinilo, por ejemplo; reiterándose que cualquiera de los anillos que contienen un átomo de nitrógeno mencionados anteriormente puede contener además 1 o 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O y C(=O). Tal como se ha definido anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más enlaces dobles, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, por ejemplo.

El término “heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros” debe entenderse como un anillo hidrocarburo, monocíclico saturado, monovalente que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, NR”, en el que R” representa un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo) o -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo). Particularmente, dicho anillo puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo mencionados anteriormente (un “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo mencionados anteriormente (un “heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros”). Dicho anillo heterocicloalquilo es, por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo monocíclico, tal como un grupo oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirazolidino, tetrahidropirano, piperidino, morfolinilo, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, o quinuclidino.

El término “arilo” debe entenderse como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico, monovalente, aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo “C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-arilo”), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo “C<sub>6</sub>-arilo”), por ejemplo, un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo “C<sub>9</sub>-arilo”), por ejemplo, un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo “C<sub>10</sub>-arilo”), por ejemplo, un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo “C<sub>13</sub>-arilo”), por ejemplo, un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo “C<sub>14</sub>-arilo”), por ejemplo, un grupo antranilo.

El término “heteroarilo” se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono o bicíclico, aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y, además, en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furano, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tía-4H-pirazolilo etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofurano, benzotieno, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo, etc. Más particularmente, el heteroarilo se selecciona entre piridilo,

benzofuranilo, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolinilo, benzotienilo, pirazolilo, o furanilo.

El término "alquileo" se entiende preferentemente como una cadena hidrocarburo opcionalmente sustituida (o "conector") que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo  $-\text{CH}_2-$  opcionalmente sustituido ("metileno" o "conector de un único miembro" o, por ejemplo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  ("etileno", "dimetileno", o "conector de dos miembros", por ejemplo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  ("propileno", "trimetileno", o "conector de tres miembros", por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  ("butileno", "tetrametileno", o "conector de cuatro miembros"),  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  ("pentileno", "pentametileno" o "conector de cinco miembros"), o  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  ("hexileno", "hexametileno", o conector de seis miembros"). Particularmente, dicho conector alquileo tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono.

El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", tal como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo", " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalquilo", " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi", o " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalcoxi" debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; particularmente  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; más particularmente  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; en el caso de " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalquilo" o " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalcoxi" incluso más particularmente  $\text{C}_1\text{-C}_2$ .

De manera similar, tal como se usa en el presente documento, el término " $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", tal como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alqueno" y " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquino", debe entenderse como un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por ejemplo,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ; particularmente  $\text{C}_2\text{-C}_3$ .

Además, tal como se usa en el presente documento, el término " $\text{C}_3\text{-C}_6$ ", tal como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de " $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalquilo", debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término " $\text{C}_3\text{-C}_6$ " debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido por el mismo, por ejemplo,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_4\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_4\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_5\text{-C}_6$ ; particularmente  $\text{C}_3\text{-C}_6$ .

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferentemente, el grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende halo, en particular, cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-tercbutilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxibenceno)sulfonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "PG<sup>1</sup>" se refiere a un grupo protector para grupos hidroxilo, por ejemplo, un grupo TMS o grupo TBDPS, tal como se describe, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley, 1999 (TMS=trimetilsililo, TBDPS=terc-butildifenilsililo).

Tal como se usa en el presente documento, el término "PG<sup>2</sup>" se refiere a un grupo protector para grupos amino, por ejemplo, un grupo Boc, tal como se describe, por ejemplo en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley, 1999 (Boc=terc-butiloxicarbonilo).

Tal como se usa en el presente documento, el término "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención, también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se pueden efectuar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

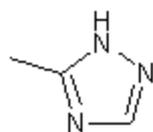
Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o mediante formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos adecuados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin una derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo,

Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos se pueden seleccionar de manera rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención mediante síntesis quiral, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

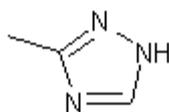
- 5 Con el fin de limitar los distintos tipos de isómeros unos de otros, se hace referencia a la Sección E de las reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normal o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad para prepararlos y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede generar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden generalmente prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos más adelante en el presente documento que usan variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

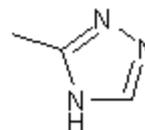
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o incluso como una mezcla de cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o como un tautómero 4H, o incluso como una mezcla de cualquiera cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, a saber:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

- 30 La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, como tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los N-óxidos posibles.

### 35 Compuesto A

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto A que es (2*R*)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida.

- El compuesto A o una sal, hidrato o solvato del mismo, puede estar presente en la composición farmacéutica según la invención en forma parcial o completamente amorfa y/o una modificación cristalina metaestable termodinámicamente. La composición farmacéutica según la invención preferentemente comprende el principio activo en forma amorfa y/o en forma de una modificación cristalina metaestable en una cantidad de al menos el 50 %, particular y preferentemente más que el 50 %, en particular, al menos el 90 %, basado en la cantidad total de principio activo presente.

### Matriz B

- 45 Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una matriz B. El término "matriz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a excipientes poliméricos, excipientes no poliméricos, y combinaciones de los mismos, capaces de disolver o dispersar un compuesto A.

La tarea de la matriz es mantener el compuesto A en un estado soluble en agua o en un estado en el que el compuesto A es soluble en medios fisiológicos, respectivamente. Se supone que un compuesto A disuelto o dispersado en una matriz según la presente invención se mantiene en forma amorfa y/o una modificación cristalina metaestable y se evita que forme una modificación cristalina estable termodinámicamente: en la medida en que la

mayor proporción de la cantidad del compuesto A presente en una composición farmacéutica no forme una modificación cristalina estable termodinámicamente, pero se mantenga en forma amorfa o en una modificación cristalina metaestable, es lo suficientemente soluble en agua (soluble en medios fisiológicos) para actuar como principio activo en una composición farmacéutica.

5 Composiciones basadas en PEG/PVP

En un primer aspecto, la matriz B consiste en

- i. del 70 % al 100 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 0 % al 30 % en peso de polivinilpirrolidona;
- 10 iii. del 0 % al 10 % en peso de agua; y
- iv. del 0 % al 5 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es evidente que la suma de los porcentajes en peso de los componentes i, ii y iii tiene que ser el 100 %. Por lo tanto, cuando, por ejemplo, la matriz B consiste en el 100 % en peso de polietilenglicol, esta contiene el 0 % de polivinilpirrolidona, el 0 % de agua y el 0 % de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Cuando, por ejemplo, la matriz B consiste en el 80 % en peso de polietilenglicol, y el 20 % en peso de polivinilpirrolidona, contiene el 0 % de agua y el 0 % de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

15

En una realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 70 % al 90 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 10 % al 30 % en peso de polivinilpirrolidona;
- 20 iii. del 0 % al 10 % en peso de agua; y
- iv. del 0 % al 5 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 80 % al 95 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 0 % al 20 % en peso de polivinilpirrolidona; y
- 25 iii. del 0 % al 10 % en peso de agua; y
- iv. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 80 % al 95 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 0 % al 20 % en peso de polivinilpirrolidona; y
- 30 iii. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 75 % al 85 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 15 % al 25 % en peso de polivinilpirrolidona.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- 35 i. el 80 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. el 20 % en peso de polivinilpirrolidona.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 97 % al 100 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
- ii. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otra realización preferida, la matriz B consiste en el 100 % de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 200 a 600.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 300 a 500.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 350 a 550.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 400.

45 Históricamente, ha sido difícil determinar el peso molecular de la polivinilpirrolidona. De este modo, se adoptó el valor K para clasificar los diversos pesos moleculares de los polímeros PVP. El valor K, una función del grado promedio de polimerización y la viscosidad intrínseca del polímero, se calcula a partir de la viscosidad cinemática de una solución acuosa de polímero. Se encuentran disponibles en el mercado productos de diferentes valores K, por

ejemplo, K12, K17, K25, K30, y K90. BASF comercializa estos productos con el nombre comercial Kollidon®.

La polivinilpirrolidona usada en la composición farmacéutica de la presente invención tiene un valor K entre 23 y 27.

En realización preferida, la polivinilpirrolidona tiene un valor K entre 24 y 26.

En otra realización preferida, la polivinilpirrolidona es PVP K25.

5 Según el primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), anterior, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B, tal como se ha definido anteriormente; en la que la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es menor que 20:80.

10 En una realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 20:80.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 15:85.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 10:90.

15 En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 5:95.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 3:97.

20 La matriz B comprende polietilenglicol; opcionalmente comprende polivinilpirrolidona (hasta el 20 % en peso) y agua (hasta el 10 % en peso). El objetivo de la matriz B es mantener el principio activo en un estado en el que es soluble en agua o soluble en medios fisiológicos, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la matriz B tiene un efecto estabilizante sobre la forma amorfa o metacristalina del principio activo (compuesto A).

25 En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica consiste en: del 2 al 3 % en peso de un compuesto A de fórmula general (I), anterior, o una sal, hidrato o solvato del mismo, del 76 al 79 % en peso de PEG 400 y del 18 al 22 % en peso de PVP, con la condición de que la suma de los porcentajes en peso de los ingredientes sea 100.

Es posible añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la matriz B sin perder el efecto estabilizante de la matriz B.

30 Tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, agentes tampón, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, etc.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por un experto habitual en la materia y se describen, entre otras, en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of 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. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

40 La cantidad máxima de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que puede añadirse a la matriz B sin perder el efecto estabilizante se puede determinar por experimentos rutinarios. Se considera que normalmente una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de hasta el 5 % en peso tiene un efecto nulo o insignificante sobre el efecto estabilizante de la matriz B.

#### Coprecipitados

En un segundo aspecto, la matriz B consiste en

- 45
- i. del 40 % al 60 % en peso de polivinilpirrolidona;
  - ii. del 40 % al 60 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - iii. del 0 % al 5 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es evidente que la suma de los porcentajes en peso de los componentes i, ii y iii tiene que ser el 100 %. Por lo tanto, cuando, por ejemplo, la matriz B consiste en el 40 % en peso de polivinilpirrolidona, y el 60 % en peso de croscarmelosa de sodio, debe contener el 0 % de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

50 En una realización preferida, la matriz B consiste en

- i. del 40 % al 50 % en peso de polivinilpirrolidona;
- ii. del 50 % al 60 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
- iii. del 0 % al 4 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- 5
- i. del 45 % al 49 % en peso de polivinilpirrolidona;
  - ii. del 51 % al 55 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - iii. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en

- 10
- i. del 46 % al 48 % en peso de polivinilpirrolidona;
  - ii. del 52 % al 54 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - iii. del 0 % al 2 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Según el segundo aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), anterior, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B, tal como se ha definido anteriormente; en la que la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es menor que 20:80.

15

En una realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 20:80.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 15:85.

20

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 12:88.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 10:80.

25

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 9:91.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 2:98 y 8:92.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 3:97 y 7:93.

30

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 4:96 y 6:94.

La matriz B comprende polivinilpirrolidona y croscarmelosa de sodio. El objetivo de la matriz B es mantener el principio activo en un estado en el que es soluble en agua o soluble en medios fisiológicos, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la matriz B tiene un efecto estabilizante sobre la forma amorfa o metacristalina del principio activo (compuesto A).

35

Es posible añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la matriz B sin perder el efecto estabilizante de la matriz B.

Tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, agentes tampón, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, etc.

40

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por un experto habitual en la materia y se describen, entre otras, en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of 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. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

45

La cantidad máxima de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que puede añadirse a la matriz B sin perder el efecto estabilizante se puede determinar mediante experimentos rutinarios. Se considera que normalmente una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de hasta el 5 % en peso tiene un efecto nulo o insignificante sobre el efecto estabilizante de la matriz B.

50

Productos fundidos de PEG

En un tercer aspecto, la matriz B consiste en: del 75 % al 100 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4.000 a 8.000 y del 25 % al 0 % de polivinilpirrolidona, preferentemente Kollidon 25.

5 En una realización preferida, la matriz B consiste en: del 95 % al 100 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4.000 a 8.000.

En otra realización preferida, la matriz B consiste en: del 97 % al 100 % en peso de polietilenglicol.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 4.500 a 7.500.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 5.000 a 7.000.

En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 5.500 a 6.500.

10 En otra realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 6.000.

Según el tercer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), anterior, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B, tal como se ha definido anteriormente; en la que la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es menor que 30:70.

15 En una realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 30:70.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 1:99 y 25:75.

20 En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 2:98 y 24:76.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 3:97 y 23:77.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 4:96 y 22:78.

25 En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 5:95 y 21:79.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 5:95 y 20:80.

30 En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 6:94 y 17:83.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 7:93 y 16:84.

En otra realización preferida, la relación en peso del compuesto A de fórmula (I) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 7:93 y 15:85.

35 La matriz B consiste principalmente en polietilenglicol. El objetivo de la matriz B es mantener el principio activo en un estado en el que es soluble en agua o soluble en medios fisiológicos, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la matriz B tiene un efecto estabilizante sobre la forma amorfa o metacristalina del principio activo (compuesto A).

40 Es posible añadir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la matriz B sin perder el efecto estabilizante de la matriz B.

Tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, agentes tampón, colorantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc.

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por un experto habitual en la materia y se describen, entre otras, en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of 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. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal

of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

La cantidad máxima de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que puede añadirse a la matriz B sin perder el efecto estabilizante se puede determinar mediante experimentos rutinarios. Se considera que normalmente una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de hasta el 5 % en peso tiene un efecto nulo o insignificante.

#### Composición farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden prepararse según los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de dispersiones sólidas, tales como la tecnología de fusión/fundición, la extrusión en fundido caliente, la coprecipitación, y similares.

Las composiciones farmacéuticas se utilizarán para lograr el efecto farmacológico deseado mediante administración oral a un paciente que las necesite, y serán ventajosas para una formulación convencional en términos de liberación de fármaco, biodisponibilidad, variabilidad entre los pacientes y/o eficacia en mamíferos.

Para el fin de la presente invención, un paciente es un mamífero, tal como un ser humano, que necesita un tratamiento para una afección o una enfermedad en particular, incluyendo un tratamiento profiláctico.

En el contexto de una administración oral, las dispersiones sólidas descritas en el presente documento pueden formularse para dar preparaciones sólidas o líquidas, tales polvos, gránulos, pellas, comprimidos, cápsulas, grageas, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, pastillas, obleas, productos fundidos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse según los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Para este fin, la dispersión sólida puede componerse con excipientes convencionales, por ejemplo, aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, disolventes tensioactivos, emulsionantes, espesantes y estabilizadores, deslizadores y lubricantes, materiales de recubrimiento, así como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Se cree que un experto en la materia, utilizando la información anterior, puede utilizar la presente invención en la mayor medida posible. La formulación oral del compuesto A de fórmula (I), o una sal, un hidrato o un solvato del mismo se refiere a un intervalo amplio de dosificaciones, tales como 1 mg, 10 mg, 100 mg, o incluso una dosificación de 1 g o más por día. Esto se lograría, por ejemplo, mediante la modificación de la composición y el tamaño del comprimido o cápsula, y/o mediante la administración de múltiples comprimidos o cápsulas por día al paciente que la necesita. Como alternativa, por ejemplo, la formulación de dispersión sólida también puede dosificarse en formas, tales como polvos, gránulos, comprimidos masticables, efervescentes o dispersables, o mediante dispersiones de cualquier formulación sólida adecuada en un líquido adecuado antes de su uso, por ejemplo, si el régimen de dosis óptimo ya no era consistente con un comprimido o cápsula de un tamaño factible.

#### **Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos**

La presente invención se refiere a un procedimiento para uso de una nueva composición farmacéutica oral de la presente invención para tratar trastornos hiperproliferativos de mamífero, incluido el cáncer. Este procedimiento comprende administrar la composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida a un mamífero que la necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad que es eficaz para el tratamiento del trastorno.

El término "trastornos hiperproliferativos" y/o "cáncer" se refiere no solamente a tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes, sino que también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinomas pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero sin limitación, gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y de la glándula pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vesícula, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter y de uretra.

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

5 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres cutáneos incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

10 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, de labio y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma asociado a 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 sin limitación, sarcoma de los tejidos blandos, fibrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

15 Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y tricoleucemia.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, tales como caninos y felinos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 La cantidad total del principio activo (compuesto A) que puede administrarse por vía oral usando la composición farmacéutica según la presente invención generalmente se encontrará en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la dosificación eficaz de las composiciones farmacéuticas de la presente invención mediante el uso de técnicas de laboratorio convencionales, conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de los trastornos hiperproliferativos, mediante ensayos de toxicidad convencionales, y mediante análisis farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones. La cantidad del principio activo administrado puede variar ampliamente según tales consideraciones, como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleados, el modo y tiempo de administración, el período del tratamiento, la edad, el sexo y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y el grado de la afección tratada, la velocidad del metabolismo y excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco potenciales e interacciones entre fármacos, y similares.

25

30

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse como un agente único o en combinación con una o más terapias adicionales, en las que no se producen efectos adversos no aceptables. Por ejemplo, pueden combinarse con agentes citotóxicos, con inhibidores de la transmisión de señales, con otros agentes y/o con otras terapias para combatir el cáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Preparación compuestos de fórmula general (I)

40 Los compuestos de triazolopiridina sustituida de fórmula general (I) se prepararon según los procedimientos descritos en el documento WO2013/087579A1 y en el documento WO2014/009219(A1).

### Datos biológicos

Los análisis que se emplearon para determinar la información biológica de los compuestos de fórmula general (I) se describen en el documento WO2013/087579A1.

45 Los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan por las siguientes características (para más detalles, véase el documento WO2013/087579A1):

- la  $CI_{50}$  determinada en un análisis de quinasa Mps-1 con una concentración de 10  $\mu$ M de ATP es inferior o igual a 1 nM;
  - la  $CI_{50}$  determinada en un análisis de quinasa Mps-1 con en una concentración de 2 mM de ATP es inferior a 10 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos preferidos es incluso inferior a 5 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos más preferidos es inferior a 3 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos incluso más preferidos es inferior a 2 nM;
- 50

- la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en las ratas (determinada por medio de microsomas hepáticos de rata) es superior al 50 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos preferidos es incluso superior al 70 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos más preferidos es incluso superior al 80 %;
- 5 - la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en los perros (determinada por medio de microsomas hepáticos de perro) es superior al 45 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos preferidos es incluso superior al 52 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos más preferidos es incluso superior al 70 %;
- la biodisponibilidad oral máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) en los seres humanos (determinada por medio de microsomas hepáticos de humano) es superior al 45 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos preferidos es incluso superior al 60 %. La  $F_{m\acute{a}x}$  de los compuestos más preferidos es incluso superior al 85 %;
- 10 - la  $CI_{50}$  determinada en un análisis de la proliferación basado en células HeLa es inferior a 600 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos preferidos es incluso inferior a 400 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos más preferidos es incluso inferior a 200 nM. La  $CI_{50}$  de los compuestos incluso más preferidos es incluso inferior a 100 nM.

### Composiciones farmacéuticas de la presente invención

#### Composiciones basadas en PEG/PVP

#### 15 Ejemplos:

Se añadieron PEG400 y PVP (Kollidon® 25) en conjunto en una relación en peso de 80:20 (p/p) y se mezclaron con un agitador magnético hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió una parte de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida a 20-200 partes de la solución de PEG400 y PVP. La mezcla se agitó con un agitador mecánico hasta que se obtuvo una solución transparente.

20 La solubilidad de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida en una LSF basada en PEG400 (una formulación de servicio líquida compuesta por una mezcla de PEG400, Tween 80 y L-mentol en una relación de 97:2,5:0,5) fue de aproximadamente 25 mg/ml. Se realizó un estudio de estabilidad de 9 meses a 25 °C y a 40 °C en una LSF basada en PEG400 que no mostró ninguna inestabilidad significativa dependiente del tiempo.

25 La solubilidad de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida en PEG400, PVP y agua en una relación de 8:1:1 y en PEG400 y PVP en una relación de 8:2 fue de aproximadamente 25 mg/ml.

#### Coprecipitados

#### 30 Ejemplo:

Se disolvió (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida en una mezcla de acetona y etanol en una relación en peso (p/p) de 80:20. Se añadieron a una parte de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida disuelta cuatro partes de PVP y 5 partes de AcDiSol. La mezcla se agitó con un agitador magnético hasta que se obtuvo una solución transparente. El disolvente se retiró mediante el uso de un evaporador de vacío rotatorio, a una temperatura de aproximadamente 70 °C. Se retiró el residuo seco del matraz de evaporación y se trituró en mortero.

#### Productos fundidos de PEG

#### Ejemplo:

40 Se fundieron nueve partes de PEG6000 en un recipiente de aluminio (a una temperatura de entre 70 °C y 90 °C). Se añadió una parte de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida al producto fundido de PEG6000. La mezcla se agitó con una varilla de vidrio a aproximadamente 90 °C. Una vez completa la disolución de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida, se enfrió el producto fundido sumergiendo el recipiente en una mezcla de agua helada y NaCl durante varios minutos. El producto fundido solidificado se trituró en mortero. La (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida resultó estable en el producto de PEG6000 con el 20 % de carga de fármaco durante al menos dos meses a temperatura ambiente.

Biodisponibilidad oral

#### 50 Consideraciones generales

Tylose® MH 300 (de Sigma), que de aquí en adelante se denominará Tylose, es éter de metilhidroxietil celulosa, que es un polímero no iónico y soluble en agua usado en materiales para proporcionar propiedades relacionadas con la

retención del agua, con la aglutinación, con el espesamiento, con la formación de películas o con la formación de coloides. Para usar el producto La Tylose® tiene que agitarse e hincharse durante aproximadamente 12 horas en agua pura (p/v), dando como resultado una mezcla viscosa. La sustancia de fármaco tiene que molerse en la mezcla viscosa, dando como resultado una suspensión de Tylose® de la sustancia de fármaco.

5 La Ac-Di-Sol (croscarmelosa de sodio) es un tipo de carboximetil celulosa de sodio reticulada.

El Solutol HS 15 (de BASF) es un agente emulsionante y solubilizante no iónico, que puede obtenerse haciendo reaccionar 15 moles de óxido de etileno con 1 mol de ácido 12-hidroxi esteárico. La principal aplicación es como solubilizante no iónico en la fabricación de preparaciones acuosas que pueden administrarse por vía parenteral.

10 El compuesto A usado en los estudios de biodisponibilidad oral era la (2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida.

### Estudios

15 Con el fin de investigar la biodisponibilidad relativa del compuesto A, se llevaron a cabo diversos estudios en ratas Wistar (220-290 g; 6-8 semanas). Tres de ellos se describirán a continuación, entre los mismos la administración de suspensión de Tylose acuosa, la solución de LSF basada en PEG400 y suspensiones de sal en agua. En cada caso, se hace referencia a la formulación de la base libre en PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una relación de 70:5:25.

En el primer estudio, se administraron una suspensión acuosa microcristalina de Tylose® al 0,5 % (p/v), la solución de referencia (PEG400, EtOH y Solutol en una relación de 70:5:25) y una suspensión acuosa de coprecipitado de Ac-Di-Sol y PVP a ratas Wistar hembra (en cada caso, n = 3), en 1,0 mg/kg.

20 Se recogieron aproximadamente 0,4 ml de sangre entera a través de un catéter yugular permanente. Las muestras de sangre se centrifugaron (durante aproximadamente 5 minutos) con el fin de obtener el plasma, que posteriormente se transfirió a viales etiquetados adecuadamente y se almacenó congelado (-20 °C) hasta el análisis del fármaco precursor. Las muestras de plasma se analizaron mediante LC/MS/MS, para determinar la concentración del fármaco precursor y los parámetros farmacocinéticos usando KinEx. Los resultados se resumen en la Tabla A.

25 La Figura 1 muestra la concentración de plasma después de una administración por vía oral de la suspensión de Tylose (al 0,5 % en NaCl acuoso), de la solución de referencia (PEG400, Solutol y EtOH en una relación de 70:25:5) y de la suspensión de coprecipitado (AcDiSol, PVP y el compuesto A en una relación de 50:45:5) a ratas hembra en una dosis de 1,0 mg/kg del compuesto A.

30 Los transcurros de la concentración en plasma en función del tiempo se ejecutaron de manera casi paralela, después de la administración de estas formulaciones (Figura 1). En la suspensión de Tylose se observó una absorción ligeramente retardada y en el coprecipitado una semivida ligeramente aumentada. La concentración máxima en el plasma se observó 7,4 y 4 horas después de la administración de la suspensión de Tylose, de la solución de referencia y de coprecipitado, respectivamente. El valor normalizado de  $C_{m\acute{a}x}$  (0,018, 0,11 y 0,068 kg/l) y el valor normalizado de  $AUC(0-t_{final})$  (0,35, 1,9 y 1,4 kg h/l) variaron en estas formulaciones con las biodisponibilidades relativas correspondientes que ascendían al 18 %, 100 % y 74 %, respectivamente.

35 Con el fin de obtener formulaciones alternativas adecuadas, se administraron 1,9 mg/kg del compuesto A a ratas Wistar hembra (n = 3) en una solución de referencia (PEG400, Solutol y EtOH en una relación de 70:25:5), una solución de PEG400, PVP y agua en una relación de 80:10:10, un producto fundido de PEG6000 y el compuesto A en una relación de 70:30 suspendido en agua y una solución de LSF basada en PEG400. Los resultados se resumen en la Tabla B.

40 La Figura 2 muestra la concentración de plasma después de una administración por vía oral de 1,9 mg/kg del compuesto A a ratas Wistar hembra (n = 3) en una solución de referencia (PEG400, Solutol y EtOH en una relación de 70:25:5), una solución de PEG400, PVP y agua en una relación de 80:10:10, una suspensión de producto fundido de PEG6000 y el compuesto A en una relación de 70:30 suspendido en agua y una solución de LSF basada en PEG400.

45 Los transcurros de la concentración en plasma en función del tiempo se ejecutaron de manera casi paralela, después de la administración de estas formulaciones (Figura 2). Se indicó una absorción ligeramente acelerada mediante la formulación de LSF basada en PEG400 con una concentración máxima en el plasma después de 2 horas, en contraste con las 4 horas en las otras formulaciones. El valor normalizado de  $C_{m\acute{a}x}$  (0,11, 0,12, 0,052 y 0,15 kg/l) y el valor normalizado de  $AUC(0-t_{final})$  (1,3, 1,3, 0,73 y 1,5 kg h/l) varió en las formulaciones usadas con las biodisponibilidades relativas correspondientes que ascendían al 100 %, 56,2 % y 115 % para PEG400, PVP y agua, el producto fundido de PEG6000 y la LSF basada en PEG400, respectivamente.

50

**Tabla A.** Parámetros farmacocinéticos después de una administración por vía oral de la suspensión de Tylose (al 0,5 % en NaCl acuoso), de la solución de referencia (PEG400, Solutol y EtOH en una relación de 70:25:5) y de la suspensión de coprecipitado (AcDiSol, PVP y el compuesto A en una relación de 50:45:5) a ratas hembra en una dosis de 1,0 mg/kg del compuesto A.

Dosis	mg/kg	1,0	1,0	1,0
Formulación		Solución del 70 % de PEG400 + 25 % de Solutol + 5 % de EtOH	Suspensión del 0,5 % de Tylose + 99,5 % de NaCl acuoso	Suspensión del 50 % de AcDiSol + 45 % de PVP + 5 % del fármaco
$V_{\text{administrado}}$	ml/kg	2,0	2,0	2,0
AUC	mg·h/l	2,0	0,23	1,8
AUC(0- $t_{\text{final}}$ )	mg·h/l	1,9	0,20	1,4
Valor normalizado de AUC	kg·h/l	2 ·/: 1,1	0,4 ·/: 1,4	1,8 ·/: 1,2
Valor normalizado de AUC(0- $t_{\text{final}}$ )	kg·h/l	1,9 ·/: 1,2	0,35 ·/: 1,3	1,4 ·/: 1,2
F	%	100	18	74
$C_{\text{máx}}$	mg/l	0,11	0,010	0,068
Valor normalizado de $C_{\text{máx}}$	kg/l	0,11 ·/: 1,2	0,018 ·/: 1,1	0,068 ·/: 1,7
Mediana de $t_{\text{máx}}$	h	4,0	7,0	4,0
$t_{1/2}$	h	13 ·/: 1,1	14 ·/: 1,1	19 ·/: 1,9

5

**Tabla B.** Parámetros farmacocinéticos después de una administración por vía oral de 1,9 mg/kg del compuesto A a ratas Wistar hembra (n = 3) en una solución de referencia (PEG400, Solutol y EtOH en una relación de 70:25:5,  $V_{\text{administrado}} = 2\text{ml/kg}$ ), una solución de PEG400, PVP y agua en una relación de 80:10:10, un producto fundido de PEG6000 y compuesto A en una relación de 70:30 suspendido en agua y una solución de LSF basada en PEG400.

Dosis	mg/kg	1,9	1,9	1,9	1,9
Formulación		Solución del 70 % de PEG400 + 25 % de Solutol + 5 % de EtOH	Solución del 80 % de PEG400 + 10 % de PVP + 10 % de agua	Suspensión en agua del 70 % de PEG6000 + 30 % de la sustancia de fármaco	Solución de LSF basada en PEG400 al 100 %
AUC	mg·h/l	3,1	2,8	2,1	3,5
AUC(0- $t_{\text{final}}$ )	mg·h/l	2,4	2,4	1,4	2,9
Valor normalizado de AUC	kg·h/l	1,6 ·/: 1,2	1,5 ·/: 1,8	1,1 ·/: 1,6	1,8 ·/: 1,4
Valor normalizado de AUC(0- $t_{\text{final}}$ )	kg·h/l	1,3 ·/: 1,2	1,3 ·/: 1,8	0,73 ·/: 1,8	1,5 ·/: 1,4
$F_{\text{rel}}$	%	100	100	56,2	115
$C_{\text{máx}}$	mg/l	0,20	0,23	0,099	0,28
Valor normalizado de $C_{\text{máx}}$	kg/l	0,11 ·/: 1,4	0,12 ·/: 1,8	0,052 ·/: 2,2	0,15 ·/: 1,7
Mediana de $t_{\text{máx}}$	h	4,0	4,0	4,0	2,0
$t_{1/2}$	h	10 ·/: 1,1	7,8 ·/: 1,1	14 ·/: 1,6	8,8 ·/: 1,1

10

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
- 5 a) un compuesto A, que es (2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-[[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino][1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-il)fenil]propanamida,  
o una sal, hidrato o solvato del mismo;  
y
- 10 b1) una matriz B1, dicha matriz B1 que consiste en
- i. del 70 % al 100 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 100 a 800;
  - ii. del 0 % al 30 % en peso de polivinilpirrolidona; y
  - iii. del 0 % al 10 % en peso de agua; y
  - iv. del 0 % al 5 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- en la que la relación en peso del compuesto A calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B1 es menor que 20:80;
- 15 o
- b2) una matriz B2, dicha matriz B2 que consiste en
- i. del 40 % al 60 % en peso de polivinilpirrolidona;
  - ii. del 40 % al 60 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - iii. del 0 % al 5 % en peso de uno más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 20 en la que la relación en peso del compuesto A calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B2 es menor que 20:80;
- o
- b3) una matriz B3, dicha matriz B3 que consiste en
- i. del 95 % al 100 % en peso de un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4.000 a 8.000; y
  - ii. del 0 % al 50 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 25 en la que la relación en peso del compuesto A calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B3 es menor que 30:70.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una matriz B1; en la que la matriz B1 consiste en
- 30 i. del 80 % al 95 % en peso de polietilenglicol;
  - ii. del 0 % al 20 % en peso de polivinilpirrolidona; y
  - iii. del 0 % al 10 % en peso de agua; y
  - iv. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 300 y 500; y en la que la relación en peso del compuesto A calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B1 es entre 1:99 y 9:91.
- 35 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una matriz B2; en la que la matriz B2 consiste en
- i. del 45 % al 49 % en peso de polivinilpirrolidona;
  - ii. del 51 % al 55 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - iii. del 0 % al 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 40 en la que la relación en peso del compuesto A ) calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B2 es entre 1:99 y 9:91.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una matriz B3; en la que la matriz B3 consiste en: del 97 % al 100 % en peso de polietilenglicol; en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 5.500 a 6.500; y en la que la relación en peso del compuesto A calculada como una base libre de disolvente respecto a la matriz B es entre 5:95 y 20:80.
- 45 5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que consiste en: del 2 % al 3 % en peso de un compuesto A o una sal, hidrato o solvato del mismo, del 76 % al 79 % en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 500, y del 18 % al 22 % en peso de polivinilpirrolidona, con la condición de que la suma de los porcentajes en peso de los ingredientes sea 100.
- 50 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, una respuesta inmunitaria celular no adecuada o a una respuesta inflamatoria celular no adecuada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin

5 control de las células, la respuesta inmunitaria celular no adecuada o la respuesta inflamatoria celular no adecuada está mediada por la cinasa Mps-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular no adecuada o respuesta inflamatoria celular no adecuada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias, síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores en la cabeza o en el cuello, incluyendo tumores en el cerebro o sus metástasis, tumores en el tórax, incluyendo tumores pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores en las mamas y tumores en los órganos reproductivos femeninos, tumores en el aparato urinario, incluyendo tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, tumores en la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

10

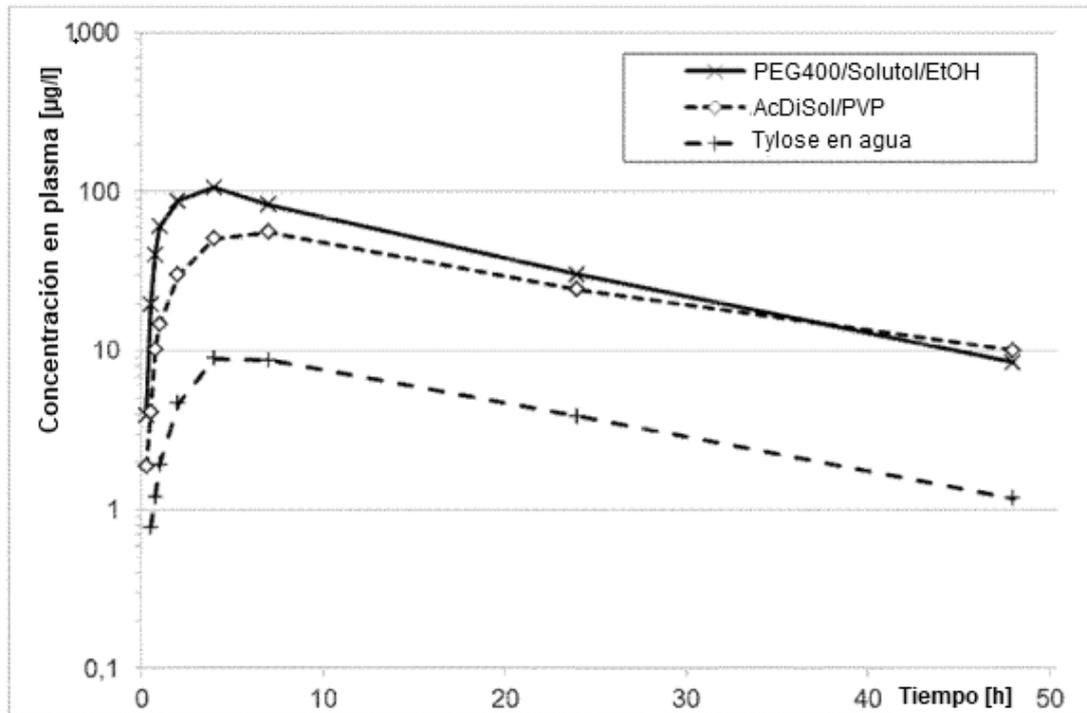


Fig. 1

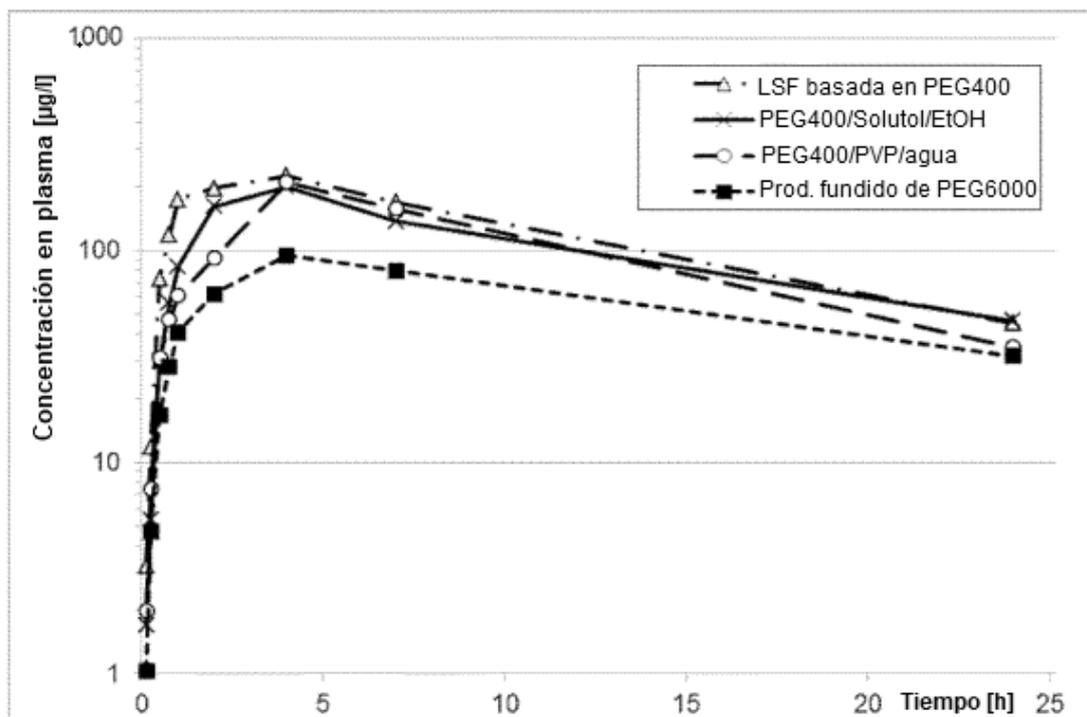


Fig. 2