

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 559**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2014 PCT/JP2014/070154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2014 E 14832164 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2886118**

54 Título: **Preparación farmacéutica que comprende derivado de aminopirazol**

30 Prioridad:

31.07.2013 JP 2013159521

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

27.11.2018

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**NIHIRA, JUN;
OKAZAKI, KENSUKE y
YOSHIMURA, SHIHO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 559 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

Preparación farmacéutica que comprende derivado de aminopirazol

Campo técnico

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen derivados de aminopirazol.

5 Antecedentes de la técnica

La mayoría de los fármacos moleculares dirigidos actualmente prometedores contra el cáncer son inhibidores de la tirosina cinasa de los receptores, tales como erlotinib y lapatinib. Muchos de ellos son altamente eficaces frente a cánceres con mutación, amplificación o sobreexpresión de genes diana. Sin embargo, tales agentes moleculares dirigidos no pueden tener eficacia frente a los cánceres en los que están alterados genes que no son sus objetivos. Por lo tanto, todavía no hay establecido ningún método terapéutico que sea eficaz contra tales cánceres. Se espera que los inhibidores contra nuevos genes alterados en el cáncer sean una gran contribución al tratamiento de pacientes con cáncer en los que los fármacos convencionales no tienen ningún efecto.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son cinasas que pertenecen a la familia de tirosina cinasa de los receptores. Los FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 constituyen la familia de FGFR. El ligando es el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y 22 tipos de proteínas estructuralmente similares forman una familia. Es sabido que cada FGFR es activado tras la sobreexpresión, la amplificación génica, la mutación o la translocación, y funciona como causa de cáncer. La señal FGFR sigue la ruta MAPK o la ruta PI3K/AKT. En el cáncer, se sabe que la señal está implicada en el crecimiento celular, en la angiogénesis, migración celular, invasión, metástasis, y otros (Documento de no patente 1).

Se ha sugerido firmemente que todas las cinasas de la familia FGFR están asociadas con cáncer; se cree que la inhibición de estas cinasas de la familia FGFR en los tejidos cancerosos puede ser una terapia prometidora para los tipos de cáncer mencionados anteriormente.

En este contexto, los solicitantes ya han proporcionado compuestos de bajo peso molecular que pueden inhibir las cinasas de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) en tejidos cancerosos (Documento de patente 1).

Además, el documento EP2471786 (Documento de patente 2) describe también derivados de aminopirazol, y las características del laurilsulfato de sodio están descritas en el Documento de no patente 2.

Cuando se proporcionan productos farmacéuticos, las formulaciones, por ejemplo, deben ser absorbidas de modo efectivo dentro del cuerpo. Por lo tanto, incluso los compuestos de pirazol descritos en el Documento de patente 1 deben de ser formulados de modo efectivo. Por ejemplo, de las formas de formulación, las formulaciones encapsuladas se administran después de incluir los ingredientes activos (fármacos) en un pequeño espacio, y por lo tanto, es importante que los fármacos se dispersen después de la disgregación de la cápsula.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

35 [Documento de patente 1] WO 2011/016528

[Documento de patente 2] EP 2 471 786

[Documentos de no patente]

[Documento de no patente 1] Cytokine & Growth Factor Reviews 16 (2005) 139-149

40 [Documento de no patente 2] Handbook of Pharmaceutical Excipients, ISBN 978-0-85369-381-9, p. 487-489, "Sodium Lauryl Sulfate"

Sumario de la invención

[Problemas a resolver por la invención]

Los presentes inventores intentaron formular los compuestos de aminopirazol que contienen anillo de indol utilizados en la presente invención. Específicamente, las formulaciones fabricadas usando un compuesto no molido de [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (Compuesto 1 descrito en el Ejemplo 1 de la presente solicitud) se disgregaron y se dispersaron, pero después se disolvieron lentamente debido al gran tamaño de partícula. Por lo tanto, hubo dudas acerca de la mala absorción dentro del cuerpo. Por otro lado, cuando se molió el compuesto, se encontró que la disolución era incluso más lenta que en el fármaco sin moler porque la molienda aumenta la velocidad de disolución en agua, haciendo que la superficie de las partículas del compuesto

entre en contacto con el agua, se gelifiquen y se unan entre sí antes de que la cápsula se disgregue por completo, dando como resultado la disgregación ineficaz de las formulaciones encapsuladas.

5 Los presentes inventores intentaron además mejorar las propiedades de disolución de las formulaciones mejorando los métodos de fabricación y añadiendo tensioactivos. Sin embargo, fue difícil formular de manera efectiva los compuestos, porque similarmente, los fármacos se disolvieron más rápidamente, y se gelificaron antes de la disgregación de las formulaciones, bloqueando la disgregación de la formulación.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es mejorar las propiedades de disolución de las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de aminopirazol utilizados en la presente invención.

[Medios para resolver los problemas]

10 Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación dedicada a alcanzar el objetivo anterior y descubrieron que los compuestos de aminopirazol utilizados en la presente invención se pueden preparar en formulaciones que tienen excelentes propiedades de disolución sin gelificación de las partículas de compuesto, mediante la adición de sales de sulfato de alquilo a las formulaciones, y de este modo se completó la presente invención.

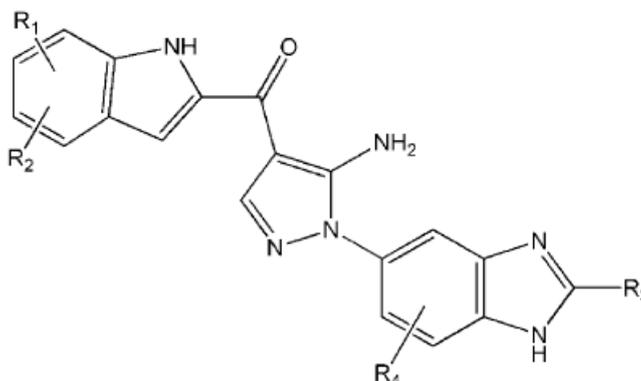
La presente invención se refiere al contenido definido en las reivindicaciones.

15 Específicamente, la presente invención incluye lo siguiente.

[1] Una formulación farmacéutica que comprende

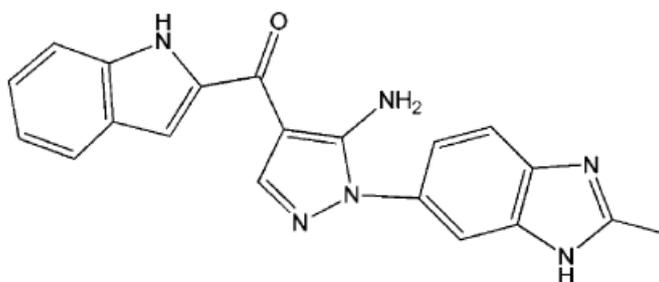
una sal de sulfato de alquilo; y

un compuesto representado por la fórmula general (I) que sigue, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 en donde R₃ es alquilo C₁₋₄, y R₄ es hidrógeno, y R₁ y R₂ son hidrógeno, y en donde la sal de sulfato de alquilo es una sal de sulfato de alquilo C₁₀₋₁₄, o en donde la sal de sulfato de alquilo es una sal de laurilsulfato.

25 [2] La formulación farmacéutica de [1], en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por:



[3] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [2], en donde la formulación farmacéutica es una formulación sólida.

[4] La formulación farmacéutica de [3], en donde la formulación sólida es una cápsula, comprimido, polvo, gránulo o jarabe seco.

5 [5] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [4], en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de partículas, y en donde las partículas tienen un tamaño medio de partícula de 10 µm o menos.

[6] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [5], que comprende además un disgregante, en particular, en donde el disgregante es un superdisgregante,

10 más particularmente, en donde el disgregante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz y polisacárido de soja.

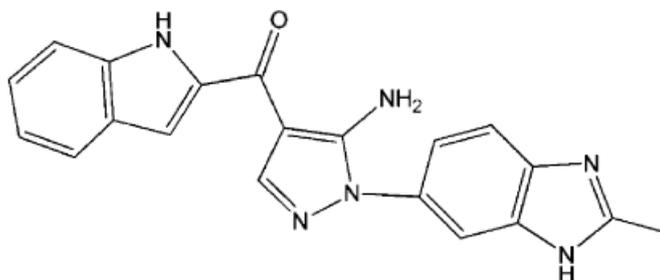
15 [7] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [6], en donde la formulación farmacéutica es una cápsula, y en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendido en una cápsula en una proporción de contenido de 10 % en peso o menos, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica excluyendo el peso de la cápsula vacía,

en particular, en donde una cápsula comprende una cantidad total de 20 mg o más, expresado como forma libre, del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 más particularmente, en donde la formulación farmacéutica es una cápsula a la que se ha añadido celulosa cristalina extragranular.

[8] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [7], en donde la formulación farmacéutica es un comprimido.

[9] La formulación farmacéutica de [8], que comprende el compuesto representado por:



25 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; laurilsulfato de sodio; y un súper disgregante,

en particular, en donde el comprimido comprende de 1 % a 50 % en peso del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total del comprimido,

30 más particularmente, en donde la relación en peso entre el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sal de sulfato de alquilo es de 1:10 a 8:1 expresado como forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 aún más particularmente, en donde el contenido en peso del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como forma libre, es de 1 mg a 500 mg.

[10] Un método para fabricar una formulación farmacéutica sólida que comprende la formulación farmacéutica de [1], que comprende las etapas de:

40 proporcionar una mezcla que comprende una sal de sulfato de alquilo y el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en [1] o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

granular la mezcla sin añadir agua a la mezcla, o añadiendo una cantidad de agua purificada a la mezcla de un 25 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de la mezcla; y

proporcionar un polvo seco mediante el secado de la mezcla granulada.

[11] El método de fabricación de [10], que comprende además las etapas de:

proporcionar un polvo granulado a un tamaño de partícula, sometiendo el polvo seco a granulación con tamaño de partícula especificado;

5 proporcionar un polvo compuesto mezclando el polvo granulado con tamaño de partícula especificado y un aditivo que comprende estearato de magnesio; y

preparar la formulación farmacéutica de uno cualquiera de [8] a [9] en la forma de un comprimido mediante la compresión del polvo compuesto.

10 [12] Uso de una sal de sulfato de alquilo descrita en [1], como un agente anti-gelificación para una formulación farmacéutica sólida que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) descrito en [1] o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se contemplan en la presente invención

[13] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [9], para la prevención o el tratamiento del cáncer.

15 [14] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [9], para uso en un método para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz a un paciente que necesita la prevención o el tratamiento del cáncer.

[15] Uso de la formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [9] para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico contra el cáncer.

[16] La formulación farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [9] para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

20 Se describe además

[17] El uso de una sal de sulfato de alquilo como un agente anti-gelificación para una formulación farmacéutica sólida.

25 La presente invención contempla también "composiciones" que contienen constituyentes similares a los de las "formulaciones farmacéuticas" de la presente invención, y tales "composiciones" tienen efectos similares a los de las "formulaciones farmacéuticas".

[Efectos de la invención]

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de aminopirazol utilizados en la presente invención contienen sales de sulfato de alquilo y, por lo tanto, tienen excelentes propiedades de disolución sin causar gelificación de las partículas de compuesto.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución para cápsulas que contienen una cantidad fija (10,0 mg) de laurilsulfato de sodio y 1,0 mg, 5,0 mg y 10,0 mg de Compuesto 1 (expresado como forma libre), respectivamente (Ejemplos 2, 3 y 4).

35 La figura 2 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución para cápsulas que contienen 20,0 mg de Compuesto 1 (expresado como forma libre) en presencia y ausencia de celulosa cristalina, respectivamente (Ejemplos 5 y 6).

La figura 3 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución para comprimidos que contienen 50,0 mg y 100,0 mg de Compuesto 1 (expresado como forma libre), respectivamente (Ejemplos 9 y 10).

Modo de llevar a cabo la invención

40 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención (que a veces se denominan "composiciones farmacéuticas") contienen sales de sulfato de alquilo y compuestos representados por la fórmula general (I) o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (en adelante, denominados a veces "compuestos aplicados en la presente invención") como se definen en las reivindicaciones.

Compuestos o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables

45 En la presente memoria, "alquilo" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático por la eliminación de un átomo de hidrógeno arbitrario. No contiene ningún heteroátomo ni enlace carbono-carbono insaturado en la cadena principal, y tiene un subconjunto de estructuras de grupos hidrocarbilo o hidrocarburo que contienen hidrógeno y átomos de carbono. El grupo alquilo incluye estructuras lineales y ramificadas. Los grupos

- alquilo preferidos incluyen grupos alquilo con uno a seis átomos de carbono (C_{1-6} ; de aquí en adelante, por ejemplo, " C_{p-q} " significa que el número de átomos de carbono es p a q), grupos alquilo C_{1-5} , grupos alquilo C_{1-4} , y grupos alquilo C_{1-3} .
- 5 Específicamente, el alquilo incluye, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 2,3-dimetilpropilo, grupo 3,3-dimetilbutilo y grupo hexilo.
- 10 En la presente memoria, "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP^2 adyacentes), e incluye los de formas lineales y los de formas ramificadas. Dependiendo de la configuración del doble enlace y de los sustituyentes (si los hay), la geometría del doble enlace puede ser entgegen (E) o zusammen (Z), o configuración *cis* o *trans*. Los grupos alqueno preferidos incluyen grupos alqueno C_{2-6} .
- Específicamente, el alqueno incluye, por ejemplo, grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo (que incluye *cis* y *trans*), grupo 3-butenilo, grupo pentenilo y grupo hexenilo.
- 15 En la presente memoria, "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes), e incluye los de formas lineales y los de formas ramificadas. Los grupos alquino preferidos incluyen grupos alquino C_{2-6} .
- Específicamente, el alquino incluye, por ejemplo, grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo propargilo, grupo 3-butinilo, grupo pentinilo y grupo hexinilo.
- El alqueno y el alquino pueden tener cada uno, uno, dos o más dobles enlaces o triples enlaces.
- 20 En la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado, e incluye grupos monocíclicos, anillos biciclo y anillos espiro. El cicloalquilo preferido incluye grupos cicloalquilo C_{3-7} . Específicamente, el grupo cicloalquilo incluye, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y grupo cicloheptilo.
- 25 En la presente memoria, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario de un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "cicloalquilo" definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo preferidos incluyen cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , e incluyen específicamente, por ejemplo, grupo ciclopropilmetilo y grupo ciclopropiletilo.
- En la presente memoria, "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), átomo de oxígeno (O) o átomo de azufre (S).
- 30 En la presente memoria, "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.
- En la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo en el que preferiblemente uno a nueve, más preferiblemente uno a cinco "átomos de halógeno" idénticos o diferentes definidos anteriormente están unidos a un "alquilo" definido anteriormente.
- 35 Específicamente, el haloalquilo incluye, por ejemplo, grupo clorometilo, grupo diclorometilo, grupo triclorometilo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo perfluoroalquilo (tal como grupo trifluorometilo y $-CF_2CF_3$) y grupo 2,2,2-trifluoroetilo.
- 40 En la presente memoria, "alcoxi" se refiere a un grupo oxi unido a un "alquilo" definido anteriormente. El alcoxi preferido incluye grupos alcoxi C_{1-4} y grupos alcoxi C_{1-3} . Específicamente, alcoxi incluye, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo 1-propoxi, grupo 2-propoxi, grupo n-butoxi, grupo i-butoxi, grupo *sec*-butoxi y grupo *terc*-butoxi.
- En la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo en el que preferiblemente de uno a nueve, más preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes definidos anteriormente están unidos a un "alcoxi" definido anteriormente.
- Específicamente, el haloalcoxi incluye, por ejemplo, grupo clorometoxi, grupo triclorometoxi y grupo trifluorometoxi.
- 45 En la presente memoria, "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático monovalente. El arilo incluye preferiblemente arilo C_{6-10} . Específicamente, el arilo incluye, por ejemplo, grupo fenilo y grupos naftilo (por ejemplo, grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo).
- 50 En la presente memoria, "anillo alicíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático monovalente. El anillo alicíclico puede tener enlaces insaturados dentro de su anillo, y puede ser un grupo multicíclico que tiene dos o más anillos. Los átomos de carbono que constituyen el anillo se pueden oxidar para formar un carbonilo. El número de

átomos que constituyen un anillo alicíclico varía preferiblemente de tres a diez (anillo alifático de 3 a 10 miembros). El anillo alicíclico incluye, por ejemplo, anillos de cicloalquilo, anillos de cicloalqueno y anillos de cicloalquino.

- 5 En la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monovalente en el cual los átomos que constituyen el anillo incluyen preferiblemente uno a cinco heteroátomos. El heteroarilo puede estar parcialmente saturado, y puede ser un anillo monocíclico o condensado (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico condensado con un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo monocíclico). El número de átomos que constituyen el anillo varía preferiblemente de cinco a diez (heteroarilo de 5 a 10 miembros).
- 10 Específicamente, el heteroarilo incluye, por ejemplo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidilo, grupo piridazinilo, grupo benzoxazolilo, grupo triazinilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiadiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzoxadiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo azaindolilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo cinolinilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo benzodioxolilo, grupo indolidinilo y grupo imidazopiridilo.
- 15 En la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico monovalente no aromático en el cual los átomos que constituyen el anillo incluyen preferiblemente uno a cinco heteroátomos. El heterociclilo puede contener enlaces dobles o triples en su anillo. Los átomos de carbono pueden estar oxidados para formar carbonilo. El anillo puede ser un anillo monocíclico o condensado. El número de átomos que constituyen el anillo varía preferiblemente de tres a diez (heterociclilo de 3 a 10 miembros).
- 20 Específicamente, el heterociclilo incluye, por ejemplo, grupo oxetanilo, grupo dihidrofurilo, grupo tetrahydrofurilo, grupo dihidropirano, grupo tetrahydropirano, grupo tetrahydropiridilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirazolidinilo, grupo imidazolinilo, grupo imidazolidinilo, grupo oxazolidinilo, grupo isooxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo isotiazolidinilo, grupo tiadiazolidinilo, grupo azetidino, grupo oxazolidona, grupo benzodioxano, grupo benzoxazolilo, grupo dioxolano y grupo dioxano.
- 25 En la presente memoria, "arilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "arilo" definido anteriormente. El arilalquilo incluye preferiblemente aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃. Específicamente, el arilalquilo incluye, por ejemplo, grupo bencilo, grupo fenilo y grupo naftilmetilo.
- 30 En la presente memoria, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un alquilo definido anteriormente está sustituido con un "heteroarilo" definido anteriormente. El heteroarilalquilo incluye preferiblemente heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃. Específicamente, el heteroarilalquilo incluye, por ejemplo, grupo pirrolilmetilo, grupo imidazolilmetilo, grupo tienilmetilo, grupo piridilmetilo, grupo pirimidilmetilo, grupo quinolilmetilo y grupo piridilmetilo.
- 35 En la presente memoria, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "heterociclilo" definido anteriormente. El heterociclilalquilo incluye preferiblemente heterociclil de 3 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃. Específicamente, el heterociclilalquilo incluye, por ejemplo, grupo morfolinilmetilo, grupo morfolinilmetilo, grupo tiomorfolinilmetilo, grupo pirrolidinilmetilo, grupo piperidinilmetilo, grupo piperazinilmetilo, grupo piperazinilmetilo y grupo oxetanilmetilo.
- 40 En la presente memoria, "monohidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo hidroxilo. El monohidroxi-alquilo incluye preferiblemente monohidroxi-alquilo C₁₋₆ y monohidroxi-alquilo C₂₋₆. Específicamente, el monohidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo hidroximetilo, grupo 1-hidroxietilo y grupo 2-hidroxietilo.
- 45 En la presente memoria, "dihidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente están sustituidos con dos grupos hidroxilo. El dihidroxi-alquilo incluye preferiblemente dihidroxi-alquilo C₁₋₆ y dihidroxi-alquilo C₂₋₆. Específicamente, el dihidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo 1,2-dihidroxietilo, grupo 1,2-dihidroxipropilo y grupo 1,3-dihidroxipropilo.
- En la presente memoria, "trihidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el que tres átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente están sustituidos con tres grupos hidroxilo. El trihidroxi-alquilo incluye preferiblemente trihidroxi-alquilo C₁₋₆ y trihidroxi-alquilo C₂₋₆.
- 50 En la presente memoria, "alcoxi-alquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxi-alquilo incluye preferiblemente alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄. Específicamente, el alcoxi-alquilo incluye, por ejemplo, metoxietilo.

En la presente memoria, "alcoxialcoxialquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en el alquilo terminal de un "alcoxialquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxialcoxialquilo incluye preferiblemente alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₄-alquilo C₂₋₄.

5 En la presente memoria, "aminoalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo amino. El grupo aminoalquilo incluye preferiblemente aminoalquilo C₁₋₄ y aminoalquilo C₂₋₄.

En la presente memoria, "alquilamino" se refiere a un grupo amino unido a un "alquilo" definido anteriormente. El alquilamino incluye preferiblemente alquilamino C₁₋₄.

10 En la presente memoria, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino unido a dos "alquilos" definidos anteriormente. Los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. El dialquilamino incluye preferiblemente di(alquil C₁₋₄)amino.

En la presente memoria, "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alquilamino" definido anteriormente. El alquilaminoalquilo incluye preferiblemente alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₄.

15 En la presente memoria, "dialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "dialquilamino" definido anteriormente. El dialquilaminoalquilo incluye preferiblemente di(alquil C₁₋₄) aminoalquilo C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₂₋₄.

En la presente memoria, "heterocicilamino" se refiere a un grupo amino unido a un "heterocicilo" definido anteriormente. El heterocicilamino incluye preferiblemente heterocicilamino de 3 a 10 miembros.

20 En la presente memoria, "cianoalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo ciano. El cianoalquilo incluye preferiblemente ciano(alquilo C₁₋₃).

En la presente memoria, "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo unido a un "alquilo" definido anteriormente (es decir, alquil-SO₂-). El alquilsulfonilo incluye preferiblemente alquil C₁₋₃-sulfonilo. Específicamente, el alquilsulfonilo incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo e i-propilsulfonilo.

25 En la presente memoria, "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alquilsulfonilo" definido anteriormente. El alquilsulfonilalquilo incluye preferiblemente alquil C₁₋₃-sulfonil-alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₃-sulfonil-alquilo C₂₋₄.

30 La presente invención contempla también compuestos aplicados en la presente invención que incluyen las bases libres y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales "sales" incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos, sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas y sales ácidas o básicas de aminoácidos.

"Forma libre" se refiere a los propios compuestos que no son sales, ni hidratos, ni solvatos ni similares.

35 Las sales de ácido inorgánico preferidas incluyen, por ejemplo, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, nitrato y fosfato. Las sales orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, malato, estearato, benzoato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Una sal particularmente preferida en el contexto de la presente invención es el malato.

40 Las sales de bases inorgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N-dibenciletildiamina.

Las sales ácidas preferidas de aminoácidos incluyen, por ejemplo, aspartato y glutamato. Las sales básicas preferidas de aminoácidos incluyen, por ejemplo, sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

45 Cuando los compuestos aplicados en la presente invención se dejan en reposo en la atmósfera, pueden absorber humedad o adsorber agua para formar hidratos. Dichos hidratos están incluidos también en las sales en el contexto de la presente invención.

Además, los compuestos aplicados en la presente invención pueden absorber otros disolventes para formar solvatos. Tales solvatos también se incluyen en las sales de la presente invención.

50 Todos los otros isómeros estructuralmente posibles (isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros, etc.) de los compuestos aplicados en la presente invención y las mezclas de tales isómeros están incluidos en la presente invención.

Los compuestos aplicados en la presente invención pueden tener formas cristalinas polimórficas. Dichos polimorfos están todos incluidos en la presente invención.

5 Los compuestos aplicados en la presente invención incluyen profármacos de los mismos. Los profármacos se refieren a derivados de los compuestos en el contexto de la presente invención que tienen un grupo química o metabólicamente degradable, y que tras la administración al cuerpo vivo, revierten a los compuestos originales y presentan la eficacia del fármaco original. Los profármacos incluyen complejos no covalentes y sales.

10 Los compuestos aplicados en la presente invención incluyen aquellos en los que uno o más átomos dentro de la molécula han sido reemplazados con isótopos. En la presente memoria, el isótopo se refiere a un átomo que tiene el mismo número atómico (número protónico) pero es diferente en número másico (suma de protones y neutrones). Los átomos diana a ser reemplazados por un isótopo en los compuestos en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de fósforo, átomo de azufre, átomo de flúor y átomo de cloro. Sus isótopos incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En particular, los radioisótopos tales como ^3H y ^{14}C , que se descomponen emitiendo radiación, son útiles en estudios de distribución tisular *in vivo*, etc. de productos farmacéuticos o compuestos. Los isótopos estables no se descomponen, son casi constantes en abundancia y no emiten radiación. Por esta razón, los isótopos estables se pueden usar de manera segura. Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en compuestos sustituidos con isótopos según métodos convencionales mediante la sustitución de reactivos usados en la síntesis con reactivos que contienen los isótopos correspondientes.

Lo siguiente es preferido para los compuestos representados por la fórmula (I) según la presente invención.

20 R_1 mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , $-\text{OR}_5$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{SR}_{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$, COOH , arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q. Específicamente, en la presente memoria, el heteroarilo de 5 a 10 miembros es en particular preferiblemente un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, o un grupo pirazolilo, y el heterociclilo de 3 a 10 miembros es en particular preferiblemente un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidropiridilo o un grupo piperidinilo.

En el contexto de la presente invención, el R_1 mostrado anteriormente representa hidrógeno.

30 R_2 mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-\text{OR}_5$, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q. Específicamente, en la presente memoria, el heteroarilo de 5 a 10 miembros es en particular preferiblemente un grupo piridilo.

En el contexto de la presente invención, el R_2 mostrado anteriormente representa hidrógeno.

35 Preferiblemente, R_1 y R_2 mostrados anteriormente, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros. En la presente memoria, el heterociclilo o el heteroarilo pueden tener un átomo de halógeno como sustituyente. Específicamente, el heterociclilo de 3 a 10 miembros formado por R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos es en particular preferiblemente un grupo dioxolanilo o un grupo dioxanilo.

40 R_3 mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-5} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-4} , más preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , aún más preferiblemente alquilo C_1 , y en particular preferiblemente metilo.

En el contexto de la presente invención, el R_3 , mostrado anteriormente representa alquilo C_{1-4} y particularmente metilo.

45 R_4 mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno o halógeno. En el contexto de la presente invención, R_4 mostrado anteriormente representa hidrógeno.

50 R_5 mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3} , o heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, monohidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} o trihidroxialquilo C_{1-6} .

55 R_5 mostrado anteriormente representa más preferiblemente alquilo C_{1-5} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3} , o heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente del grupo Q. Específicamente, el heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo anterior es en particular preferiblemente un grupo piperaziniletilo, grupo oxetanilmetilo o grupo morfoliniletilo. El heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior es en particular preferiblemente un grupo oxetano o un grupo tetrahidopirano.

5 R_6 y R_7 mostrados anteriormente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-3} , heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , monohidroalquilo C_{1-6} , dihidroalquilo C_{1-6} , trihidroalquilo C_{1-6} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, aminoalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4}) amino-alquilo C_{1-4} , o ciano(alquilo C_{1-3}).

10 R_6 y R_7 mostrados anteriormente más preferiblemente representa cada uno independientemente hidrógeno, alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , o dihidroalquilo C_{1-6} . Específicamente, el heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo es en particular preferiblemente un grupo morfoliniletilo, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo es en particular preferiblemente un grupo piridiletilo.

15 Alternativamente, R_6 y R_7 mostrados anteriormente se pueden tomar preferiblemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

"n" mostrado anteriormente representa un número entero de 1 a 3. Preferiblemente, n es 1.

R_8 y R_9 mostrados anteriormente pueden ser preferiblemente iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno, y más preferiblemente hidrógeno.

20 Alternativamente, R_8 y R_9 mostrados anteriormente pueden ser tomados preferiblemente junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo alicíclico.

25 Z_1 mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, $NR_{10}R_{11}$, -OH, o heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, más preferiblemente $NR_{10}R_{11}$ u -OH, o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q. Específicamente, el heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior es en particular preferiblemente un grupo pirrolidinilo, grupo piperazinilo, grupo piperidinilo, o grupo morfolinilo.

R_{10} y R_{11} mostrados anteriormente preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa preferiblemente alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-4} , ciano(alquil C_{1-3}), o alquil C_{1-3} -sulfonil-alquilo C_{1-4} , más preferiblemente alquilo C_{1-4} , alquino C_{2-6} , o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{2-4} .

30 Alternativamente, R_{10} y R_{11} mostrados anteriormente se pueden tomar preferiblemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

35 R_{12} y R_{13} mostrados anteriormente preferiblemente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquilo C_{1-3} , ciano(alquilo C_{1-3}), alquil C_{1-3} -sulfonil-alquilo C_{1-4} , o anillo alicíclico de 3 a 10 miembros, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

40 Alternativamente, R_{12} y R_{13} mostrados anteriormente se pueden tomar preferiblemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y en particular preferiblemente heterociclilo de 3 a 10 miembros-alquilo. Específicamente, son más preferidos el grupo piperazinilo, el grupo morfolinilo, el grupo pirrolidinilo y el grupo piperidinilo.

45 R_{14} mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

50 R_{15} mostrado en la presente memoria representa preferiblemente alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q.

R_{16} mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P,

o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C₁₋₄.

R₁₇ mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y más preferiblemente hidrógeno.

5 R₁₈ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y más preferiblemente representa alquilo C₁₋₄.

10 R₁₉ mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y más preferiblemente representa hidrógeno, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q.
15 Específicamente, este heterociclilo de 3 a 10 miembros es más preferiblemente un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolidinilo o un grupo piperidinilo.

R₂₀ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

20 R₂₁ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₂₂ mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

R₂₃ mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₂₄ mostrado anteriormente representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

25 R₂₅ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₂₆ y R₂₇ mostrados anteriormente pueden ser preferiblemente iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclil de 3 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃, ciano(alquilo C₁₋₃), alquil C₁₋₃-sulfonil-alquilo C₁₋₄ o anillo alicíclico de 3 a 10 miembros.
30

Alternativamente, R₂₆ y R₂₇ mostrados anteriormente se pueden tomar preferiblemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

35 R₂₈ y R₂₉ mostrados anteriormente pueden ser preferiblemente iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclil de 3 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo C₁₋₃, ciano(alquilo C₁₋₃), alquil C₁₋₃-sulfonil-alquilo C₁₋₄ o anillo alicíclico de 3 a 10 miembros.

40 Alternativamente, R₂₈ y R₂₉ mostrados anteriormente se pueden tomar preferiblemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

R₃₀ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

45 R₃₁ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₃₂ mostrado anteriormente representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, o arilo C₆₋₁₀.

50 Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo P definido anteriormente son halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterociclil de 3 a 10 miembros-amino, -SO₂R, -CN, -NO₂ y heterociclilo de 3 a 10 miembros; y más preferiblemente halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ y heterociclilo de 3 a 10 miembros.

miembros. Específicamente, este heterociclilo de 3 a 10 miembros es en particular preferiblemente un grupo morfolinilo.

Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo Q definido anteriormente son halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroalquilo C₁₋₆, dihidroalquilo C₁₋₆, trihidroalquilo C₁₋₆, heterociclil de 3 a 10 miembros-amino, -SO₂R, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉, y heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y más preferiblemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroalquilo C₁₋₆, -SO₂R₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉, y heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄. Específicamente, este heterociclilo de 3 a 10 miembros es más preferiblemente un grupo piperazinilo, un grupo piperidinilo o un grupo morfolinilo.

10 Los ejemplos específicos del compuesto aplicado en la presente invención o adicionalmente descrito en la presente memoria, respectivamente, incluyen los siguientes compuestos:

(1) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (o [5-amino]-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona);

(2) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;

15 (3) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(5) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;

(6) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il)-metanona;

(7) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il)-metanona;

(8) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;

20 (9) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;

(10) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-yodo-1H-indol-2-il)-metanona;

(11) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;

(12) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;

(13) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;

25 (14) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(15) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(3-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(16) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(17) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-cloro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(18) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(3-cloro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

30 (19) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-cloro-fenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(20) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(2-trifluorometilfenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(21) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(3-trifluorometilfenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(22) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4-trifluorometilfenil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(23) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;

35 (24) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il)-metanona;

(25) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;

(26) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il)-metanona;

40 (27) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-(3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il)-metanona;

(28) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;

- (29) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (30) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (31) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (32) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (33) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (34) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (35) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (36) [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (37) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico;
- 10 (38) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-hidroximetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (39) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (40) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (41) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (42) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[[bis(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (43) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (44) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (45) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (46) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (47) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (48) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-bromo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (49) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (51) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (52) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (53) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (54) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (55) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (56) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bencil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (57) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (58) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (59) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (60) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-etinil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (61) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona;

- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (63) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (64) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-butoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (65) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (66) N-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida;
- (67) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (68) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (69) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (70) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (71) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (72) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (73) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (74) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fenil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (75) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (76) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (77) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridin-2-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (78) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (79) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (80) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (81) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (82) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (83) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il)-metanona;
- (84) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (85) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (86) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (87) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (88) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (89) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piridazin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (90) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (91) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 35 (93) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (94) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona;

- (95) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (96) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (97) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (98) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (99) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (100) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (101) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (102) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (103) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (104) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-idroxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (105) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (106) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (107) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (108) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (109) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (110) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (111) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (112) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (113) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (114) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (115) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (116) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (117) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (118) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (119) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 40 (120) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (121) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (122) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;

- (123) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (124) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (125) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (132) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (133) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (134) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (135) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (136) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (137) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (138) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-idroxi-1-idroximetil-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (139) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (140) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (141) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (142) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (143) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (144) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (145) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (146) [5-amino-1-(2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (147) [5-amino-1-(2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (148) [5-amino-1-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (150) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (151) [5-amino-1-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 30 (153) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (154) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-ilmetil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 35 (156) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (157) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (158) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (159) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 40 (160) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;

- (161) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (163) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (164) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- (165) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 5 (166) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (167) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (168) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (169) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dimetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (170) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-*terc*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 10 (171) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (172) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (173) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (174) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (175) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-*terc*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (176) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (177) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fenoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (178) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (179) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-*terc*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (180) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (181) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-etil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (182) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (183) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (184) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (185) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (186) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (187) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-benciloxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (188) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (189) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il)-metanona;
- (190) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-di-*terc*-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (191) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-4-carbonitrilo;
- (192) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (193) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (194) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (195) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 35 (196) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il)-metanona;

- (197) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (198) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (199) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-idroxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- 5 (200) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (204) [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (205) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (206) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-3-il]-metanona;
- (207) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-6-il]-metanona;
- 10 (208) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (209) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (210) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (211) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- (212) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (213) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (214) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- (215) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona];
- (216) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona];
- (217) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5,6-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (218) [5-amino-1-(2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona];
- (219) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-dicloro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (220) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-difluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (221) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (222) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metil-piridina-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (223) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (224) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (225) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (226) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (227) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-tiofen-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (228) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (229) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-tiofen-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (230) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (231) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (232) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (233) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

(234) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

(235) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;

5 (236) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;

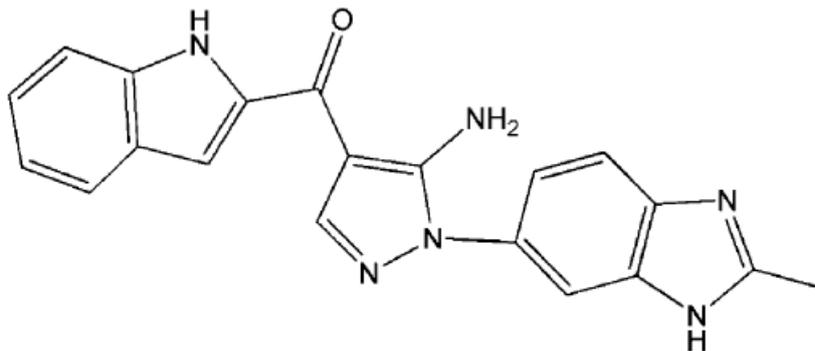
(237) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;

10 (238) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona; y

(239) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona.

De ellos, se prefiere (1) [5-amino-1-(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona o uno de sus tautómeros.

15 El compuesto es en particular preferiblemente el siguiente compuesto o un tautómero del mismo (de aquí en adelante, el siguiente compuesto se denomina "Compuesto 1").



Tales compuestos aplicados en la presente invención son conocidos como se describe en el Documento de patente 1 (WO 2011/16528), y se pueden preparar por los métodos descritos en el Documento de patente 1.

20 Diversos isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, rotámeros, estereoisómeros y tautómeros) de los compuestos aplicados en la presente invención se pueden purificar y aislar utilizando medios de separación habituales, por ejemplo, recristalización, formación de sal diastereoisómera, resolución enzimática y diferentes métodos de cromatografía (p. ej., cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de líquidos de alta resolución y cromatografía de gases).

25 Cuando los compuestos aplicados en la presente invención se obtienen como formas libres, se pueden convertir en sales que se pueden formar por los compuestos o sus hidratos según métodos convencionales. Si los compuestos en el contexto de la presente invención se obtienen como sales o hidratos de los compuestos, se pueden convertir en las formas libres de los compuestos según métodos convencionales.

30 Como se describe en el Documento de patente 1 (WO 2011/16528), los compuestos aplicados en la presente invención son útiles como compuestos que tienen un efecto de inhibición de las cinasas de la familia de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Son útiles para la prevención y/o el tratamiento de cáncer tal como cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de esófago, angiogénesis, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovarios, tumor cerebral (incluyendo glioblastoma), cáncer de colon, mieloma múltiple, hepatoma, cáncer de pulmón (incluido el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas) y cáncer de tiroides.

35 Sales de sulfato de alquilo

En la presente memoria, "sales de sulfato de alquilo" son sales de alquil-OSO₂OH.

El alquilo es preferiblemente alquilo C₁₀₋₁₄ (lineal), y más preferiblemente alquilo C₁₂.

40 Las sales incluyen preferiblemente, por ejemplo, las sales de bases inorgánicas definidas anteriormente. Los ejemplos preferidos de sales de bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y

sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de amonio. Los ejemplos preferidos de sales de bases orgánicas incluyen sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N-dibenciletildiamina.

De las sales anteriores, se prefieren las sales de sodio.

- 5 La "sal de sulfato de alquilo" es más preferiblemente una sal de laurilsulfato, y en particular preferiblemente laurilsulfato de sodio.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención contienen sales de sulfato de alquilo, como se definen en las reivindicaciones. Por lo tanto, cuando se formulan los compuestos representados por la fórmula (I) o sus tautómeros, o sus sales, la gelificación de los compuestos contenidos en las formulaciones se puede evitar y
10 suprimir si las formulaciones se disuelven en agua o similares, y las propiedades de disolución pueden ser mejoradas.

En este caso, la relación en peso entre el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sal de sulfato de alquilo en una formulación farmacéutica según la presente invención es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente
15 1:1 a 5:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, en términos de la forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La relación en peso entre el Compuesto 1 o un tautómero del mismo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (preferiblemente, un malato) y laurilsulfato de sodio en una formulación farmacéutica según la presente invención es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 5:1,
20 aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, en términos de la forma libre del Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato).

Por consiguiente, las sales de sulfato de alquilo son muy útiles como agentes anti-gelificación para formulaciones farmacéuticas, en particular, formulaciones farmacéuticas sólidas, que contienen los compuestos representados por la fórmula (I) o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
25

Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención contienen compuestos representados por la fórmula general (I) o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sales de alquilsulfato.
30

Dichas formulaciones farmacéuticas son preferiblemente formulaciones sólidas. Las formulaciones sólidas se pueden preparar en forma de comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes secos, comprimidos para chupar, supositorios y similares.

De ellas, las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son preferiblemente cápsulas, comprimidos, gránulos o jarabes secos, y más preferiblemente cápsulas o comprimidos. Tales formulaciones pueden contener ingredientes, variedad de formas, tamaños, dureza y similares que se usan comúnmente en el campo de la formulación. Las formas y similares de las formulaciones no están particularmente limitadas.
35

Por ejemplo, las cápsulas de gelatina del n° 5 a n° 00 de la Farmacopea Japonesa que se usan comúnmente en la formulación de cápsulas se pueden usar como cápsulas.

40 Comprimidos normalmente utilizados, como los que tienen un diámetro de 5 mm a 15 mm, un espesor de 3 mm a 5 mm y una dureza de 60 N (Newton) a 100 N se pueden usar como comprimidos.

Los compuestos aplicados en la presente invención que están contenidos en tales formulaciones farmacéuticas están preferiblemente en forma de partículas. Las partículas tienen un tamaño medio de partícula preferiblemente de 10 µm o menos, y más preferiblemente de 1 µm a 10 µm.

45 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención contienen las sales de alquilsulfato y los compuestos representados por la fórmula general (I) o tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferiblemente, las formulaciones farmacéuticas contienen además disgregantes.

Los ejemplos de los disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz y polisacárido de soja.

50 Además, de los disgregantes en el contexto de la presente invención, son preferibles los disgregantes conocidos como "superdisgregantes" que son disgregantes hinchables que tienen una tasa de hinchamiento de 200 % o más.

Los ejemplos de los súper disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico y polisacárido de soja. Se prefiere la croscarmelosa sódica.

- 5 Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es una cápsula, la relación en peso entre el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sal de sulfato de alquilo es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 5:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, en términos de la forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es una cápsula, la relación en peso entre el Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) y el laurilsulfato sódico es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 5:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, en términos de la forma libre de Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato)
- 15 La sal de sulfato de alquilo se puede añadir a la cápsula en el contexto de la presente invención de 0,5 % a 10 % en peso, preferiblemente de 1 % a 5 % en peso, y en particular preferiblemente de 4 % a 5 % en peso.
- El laurilsulfato de sodio, que es una sal preferida de sulfato de alquilo, se puede añadir a la cápsula en el contexto de la presente invención de 0,5 % a 10 % en peso, preferiblemente de 1 % a 5 % en peso, y en particular preferiblemente de 4 % a 5 % en peso .
- 20 Una cápsula contiene el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una relación de contenido de preferiblemente 10 % en peso o menos, más preferiblemente de 0,1 % a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 0,5 % a 10 % en peso, y en particular preferiblemente de 0,5 % a 8 % en peso, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica, excluyendo el peso de la cápsula vacía (de aquí en adelante, se aplica lo mismo a la
- 25 cantidad total de una formulación farmacéutica cuando la formulación farmacéutica es una cápsula).
- La relación de contenido del Compuesto 1 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) es preferiblemente 10 % en peso o menos, más preferiblemente de 0,1 % a 10 % en peso, aún más preferiblemente de 0,5 % a 10 % en peso, y en particular preferiblemente de 0,5 % a 8 % en peso, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica, excluyendo el
- 30 peso de la cápsula vacía (de aquí en adelante, se aplica lo mismo a la cantidad total de una formulación farmacéutica cuando la formulación farmacéutica es una cápsula).
- Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es una cápsula, el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con respecto a la cantidad total de la cápsula, es preferiblemente de 1 mg a 500 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg, y aún más preferiblemente de 20 mg a 100 mg, expresado como forma libre, por cápsula.
- 35 Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es una cápsula, el contenido del Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato), con respecto a la cantidad total de la cápsula, es preferiblemente de 1 mg a 500 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg, y aún más preferiblemente de 20 mg a 100 mg, expresado como forma libre, por cápsula.
- 40 Cuando el contenido del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha cápsula es de 20 mg o más expresado como forma libre, su concentración es en particular preferiblemente el 10 % en peso o menos.
- 45 Cuando el contenido de Compuesto 1 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) en dicha cápsula es de 20 mg o más expresado como forma libre, su concentración es en particular preferiblemente el 10 % en peso o menos.
- El superdisgregante tal como croscarmelosa sódica se puede añadir a la cápsula en el contexto de la presente invención de 1 % a 10 % en peso, preferiblemente de 2 % a 8 % en peso, y en particular preferiblemente de 4 % a 6 % en peso con respecto a la cantidad total de la cápsula
- 50 Si la relación de contenido del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la cápsula está dentro de dicho intervalo, se puede retener la gelificación del compuesto anterior y se pueden proporcionar excelentes propiedades de disolución cuando es administrado.
- Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es un comprimido, el contenido de compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con

respecto a la cantidad total del comprimido, es preferiblemente de 1 mg a 500 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg, e incluso más preferiblemente de 50 mg a 100 mg, expresado como forma libre, por comprimido.

5 Cuando la formulación farmacéutica según la presente invención es un comprimido, el contenido de Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato), con respecto a la cantidad total del comprimido, es preferiblemente de 1 de mg a 500 mg, más preferiblemente de 10 mg a 200 mg, e incluso más preferiblemente de 50 mg a 100 mg, expresado como forma libre, por comprimido.

10 Cuando la relación de contenido del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación farmacéutica según la presente invención es alta, por ejemplo, cuando es el 10 % en peso o más expresado como forma libre con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica, la formulación farmacéutica se prepara preferiblemente como un comprimido.

15 Si la formulación farmacéutica según la presente invención es un comprimido, cuando la relación de contenido del Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) en la formulación es alta, por ejemplo, cuando es el 10 % en peso o más expresado como forma libre con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica, la formulación farmacéutica se prepara preferiblemente como un comprimido.

20 Cuando una formulación farmacéutica que contiene el compuesto aplicado en la presente invención al 10 % en peso o más en total se prepara como un comprimido, la formulación farmacéutica tiene mejores propiedades de disgregación en comparación con una cápsula, y de este modo se pueden potenciar adicionalmente las propiedades de disolución.

La relación de contenido del compuesto representado por la fórmula (1) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con respecto a la cantidad total del comprimido es preferiblemente de 1 % a 50 % en peso, y más preferiblemente de 1 % a 40 % en peso expresado como forma libre, por comprimido.

25 La relación de contenido del Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) con respecto a la cantidad total del comprimido es preferiblemente del 1 % al 50 % en peso, y más preferiblemente del 1 % al 40 % en peso expresado como forma libre, por comprimido.

30 Cuando la formulación farmacéutica es un comprimido, la relación en peso entre el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sal de sulfato de alquilo es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 5:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, expresado como la forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Cuando la formulación farmacéutica es un comprimido, la relación en peso entre el Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato) y el laurilsulfato sódico es preferiblemente de 1:10 a 8:1, más preferiblemente de 1:2 a 8:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 5:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 3:1, e incluso más preferiblemente 2:1, expresado como la forma libre del Compuesto 1 descrito anteriormente o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente, un malato).

40 La sal de sulfato de alquilo se puede añadir al comprimido en el contexto de la presente invención de 4 % a 40 % en peso, preferiblemente de 5 % a 20 % en peso, y en particular preferiblemente de 10 % a 20 % en peso.

El laurilsulfato de sodio, que es una sal de sulfato de alquilo preferida, se puede añadir al comprimido en el contexto de la presente invención de 4 % a 40 % en peso, preferiblemente de 5 % a 20 % en peso, y en particular preferiblemente de 10 % a 20 % en peso .

45 En el contexto de la presente invención, cuando se añade un disgregante y la forma farmacéutica es un comprimido, en comparación con una cápsula, se prefiere particularmente el uso de un superdisgregante en lugar de un disgregante normal, porque esto mejora las propiedades de disgregación de la formulación farmacéutica. y de este modo mejora aún más las propiedades de disolución.

50 Se puede añadir al comprimido en el contexto de la presente invención un súper disgregante tal como croscarmelosa sódica de 1 % a 10 % en peso, preferiblemente de 2 % a 8 % en peso, y en particular preferiblemente de 4 % a 6 % en peso con respecto a la cantidad total del comprimido.

55 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener, además de los ingredientes anteriores, vehículos utilizados comúnmente, por ejemplo, aditivos tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes y, si es necesario, estabilizantes, emulsionantes, promotores de la absorción, tensioactivos, ajustadores de pH, conservantes y antioxidantes. Se pueden combinar con ingredientes utilizados comúnmente como materiales de formulaciones farmacéuticas y se pueden formular.

El contenido de vehículo o vehículos en la formulación farmacéutica según la presente invención puede ser el resultado obtenido restando de la cantidad total de la formulación farmacéutica, el contenido total del compuesto aplicado en la presente invención, de la sal de sulfato de alquilo, y del disgregante contenido según sea necesario.

5 La relación de contenido del vehículo o vehículos depende de la forma de formulación. Por ejemplo, en el caso de una cápsula, la relación de contenido del vehículo o vehículos frente a la cantidad total de la cápsula es preferiblemente de 0,1 % a 99,4 % en peso, y preferiblemente de 0,1 % a 98,4 % en peso, cuando la cápsula contiene un disgregante.

10 En el caso de un comprimido, la relación de contenido del vehículo o vehículos frente a la cantidad total del comprimido es preferiblemente de 0,1 % a 95 % en peso por comprimido, y preferiblemente de 0,1 % a 94 % en peso cuando el comprimido contiene un superdisgregante.

15 Por ejemplo, las formulaciones orales se fabrican añadiendo los compuestos según la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, sales de sulfato de alquilo y, cuando es necesario, disgregantes y vehículos tales como excipientes y, si es necesario, agentes aglutinantes, lubricantes, colorantes y aromatizantes; y después formulándolos en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y similares mediante métodos convencionales.

20 Los ingredientes incluyen, por ejemplo, aceites animales y vegetales tales como aceites de soja, sebo de ternera y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de éster tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; resinas de silicio; aceites de silicio; tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados y copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, ácidos poliacrílicos, polímeros de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; polialcoholes tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; sacáridos tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio y silicato de aluminio; y agua purificada.

Los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbit, celulosa cristalina y dióxido de silicio.

30 Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(éter de vinilo), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, shellac, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero de bloque de polipropilenglicol/polioxietileno y meglumina.

Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal endurecido.

35 Se utilizan colorantes aprobados para uso como aditivos de productos farmacéuticos. Los agentes saborizantes utilizados incluyen, por ejemplo, polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta piperita, borneol y polvo de canela.

40 Por supuesto, estos comprimidos y gránulos se pueden recubrir con azúcar, o si es necesario, con otros recubrimientos apropiados. Alternativamente, cuando se producen preparaciones líquidas tales como jarabes e inyecciones, los compuestos en el contexto de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se combinan con agentes para ajuste del pH, solubilizantes, agentes isotonzantes o, si es necesario, agentes solubilizantes, estabilizantes y otros y después se formulan.

La dosificación de la formulación farmacéutica según la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal, tipo específico de enfermedad y similares.

45 Aunque la dosificación varía significativamente dependiendo del tipo de enfermedad y de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, sensibilidad al fármaco y del paciente, la formulación generalmente se administra a un adulto una o varias veces al día en una dosis diaria de aproximadamente 0,03 a 1000 mg, preferiblemente de 0,1 a 500 mg, y más preferiblemente de 0,1 a 100 mg.

Métodos para fabricar formulaciones farmacéuticas

50 Los métodos para fabricar formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden las etapas de:
proporcionar una mezcla que comprende una sal de sulfato de alquilo y el compuesto anterior aplicado en la presente invención;

granular la mezcla sin añadir agua a la mezcla, o añadiendo una cantidad de agua purificada a la mezcla de un 25 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de la mezcla; y

proporcionar un polvo seco mediante el secado de la mezcla granulada,

como se define en las reivindicaciones.

- 5 El compuesto aplicado en la presente invención se prepara preferiblemente por adelantado en forma de partículas, y después se somete al mezclado.

Las partículas del compuesto se pueden preparar por un método convencional. Por ejemplo, se pueden obtener mediante molienda por pulverización a alta presión, tal como molienda de chorro.

- 10 En la etapa de proporcionar una mezcla, la mezcla que comprende una sal de sulfato de alquilo y el compuesto aplicado en la presente invención se obtiene más preferiblemente poniendo en un granulador mezclador conocido o similar, los componentes de la sal de sulfato de alquilo y el compuesto aplicado en la presente invención, y según sea necesario, los ingredientes mencionados antes comúnmente utilizados como materiales para productos farmacéuticos, y mezclarlos.

- 15 La temperatura de mezclado y el tiempo de mezclado no están particularmente limitados siempre que los ingredientes no se vean afectados negativamente, y son preferiblemente, por ejemplo, de 0 °C a 50 °C y de aproximadamente 5 a 15 minutos.

En la etapa de granulación de una mezcla, se pueden usar métodos de granulación de la mezcla sin añadir agua a la mezcla, o métodos de granulación de la mezcla añadiendo una cantidad de agua purificada a la mezcla de un 25 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de la mezcla.

- 20 Los ejemplos de los métodos de granulación de la mezcla sin adición de agua incluyen la granulación seca. La granulación seca es un método por el cual la mezcla se granula aplicando un alto nivel de presión (stress) sin añadir agua. Los ejemplos representativos de granulación seca incluyen el método de granulación por moldeo por compresión de una mezcla de polvos usando un compactador de rodillo. La presión de moldeo por compresión en este caso es preferiblemente de 5 kN/cm a 9 kN/cm, y más preferiblemente de 6 kN/cm a 8 kN/cm.

- 25 Los ejemplos de los métodos de granulación de la mezcla añadiendo agua incluyen la granulación húmeda. La granulación húmeda es un método mediante el cual se añade agua purificada a la mezcla preferiblemente con agitación para granular la mezcla.

- 30 Se añade agua purificada en una proporción de contenido del 25 % en peso o menos, preferiblemente de 15 % a 25 % en peso, más preferiblemente de 18 % a 23 % en peso, e incluso más preferiblemente de 20 % a 22 % en peso con respecto a la cantidad total de la mezcla.

- 35 La presión aplicada durante la granulación por un método de granulación varía dependiendo de las condiciones (por ejemplo, en el caso de granulación por agitación, la presión es mayor a medida que aumenta la velocidad de rotación de la cuchilla y la presión varía según el instrumento). Como se sabe comúnmente, la cantidad de agua requerida es mayor a medida que la presión es más alta, y es menor a medida que la presión es más baja. Por lo tanto, no hay limitación en la cantidad de agua.

La temperatura y el tiempo de la etapa de granulación varían dependiendo de las condiciones de agitación, y están dentro de un intervalo en el que los ingredientes no se vean afectados negativamente. No están particularmente limitados, y son preferiblemente, por ejemplo, de 0 °C a 50 °C y de aproximadamente 3 a 5 minutos.

- 40 En la etapa de proporcionar un polvo seco, la mezcla obtenida por granulación se puede secar según un método convencional tal como secado a vacío para proporcionar un polvo seco.

La temperatura de secado y el tiempo de secado no están particularmente limitados siempre que los ingredientes no se vean afectados negativamente, y son preferiblemente, por ejemplo, de 50 °C a 80 °C y aproximadamente de 30 minutos a 2 horas.

- 45 Los métodos para fabricar una formulación farmacéutica según la presente invención pueden comprender además las etapas de:

proporcionar un polvo granulado a un tamaño de partícula, sometiendo el polvo seco a granulación con tamaño de partícula especificado;

proporcionar un polvo compuesto mezclando el polvo granulado con tamaño de partícula especificado y un aditivo que comprende estearato de magnesio; y

- 50 preparar la formulación farmacéutica en forma de un comprimido comprimiendo el polvo compuesto,

como se define en las reivindicaciones.

5 En la etapa de proporcionar un polvo granulado a un tamaño de partícula sometiendo el polvo seco a granulación con tamaño de partícula especificado, los métodos de granulación para un tamaño de partícula especificado no están particularmente limitados, y se pueden usar métodos convencionales que usan un tamiz, una máquina de cribado o similares.

El polvo granulado a un tamaño de partícula se puede mezclar con un aditivo adicional tal como estearato de magnesio, talco o ácido esteárico, según sea necesario, para obtener un polvo compuesto.

10 La temperatura de mezclado y el tiempo de mezclado no están particularmente limitados siempre que los ingredientes no se vean afectados negativamente, y son preferiblemente, por ejemplo, de 0 °C a 50 °C y de aproximadamente 3 a 5 minutos.

El polvo compuesto se puede llenar en una cápsula vacía para proporcionar una cápsula.

Además, el polvo compuesto se puede comprimir por un método convencional para proporcionar un comprimido.

Ejemplos

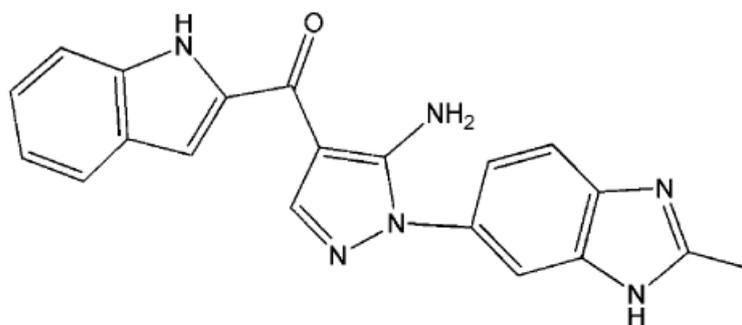
15 La presente invención se describirá en más detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de ensayo que siguen, pero no se debe interpretar como que se limita a los mismos. Todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron por métodos conocidos.

Las cápsulas utilizadas en los Ejemplos a continuación fueron formulaciones encapsuladas usadas comúnmente (Cápsulas de gelatina No. 2, de la Farmacopea Japonesa).

20 Los comprimidos se prepararon en las formas de comprimidos usadas comúnmente (diámetro: 9 mm, espesor: 3,5 mm a 4,5 mm, dureza: 60 N (newton) a 100 N).

1. Fabricación del Compuesto 1

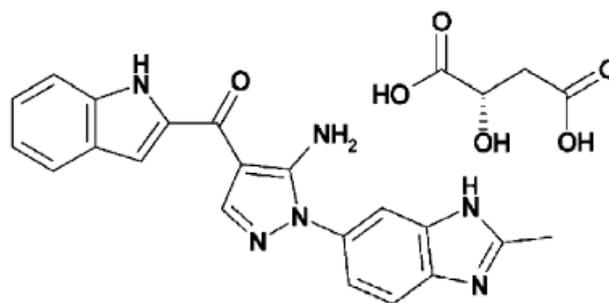
Se fabricó un malato del Compuesto 1 ([5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona, que sigue) según el método conocido descrito en el Ejemplo 1A o uno similar descrito en el documento WO 2011/16528.



25

Ejemplo 1A

Síntesis de L-malato de [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona



30 Se pesaron [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona hidrato (190 g, 0,507 mol) y ácido L-málico (68 g, 0,507 mol) y se disolvieron en dimetilsulfóxido (0,418 L, 2,2 v/p) y acetona (0,418 L, 2,2

v/p) y la solución de reacción se filtró entonces a través de un embudo de Kiriyaama. (Papel de filtro nº 4), se puso en un matraz separable con camisa de 10 L, y se calentó a 50 °C.

5 Se pesó ácido L-málico (544,4 g, 4,06 mol) y se disolvió en acetona (1,25 L, 6,6 v/p) y ácido acético (0,418 L, 2,2 v/p), y la solución se filtró a través del embudo Kiriyaama (papel de filtro nº 4), y se puso en el matraz separable con camisa de 10 L sin permitir que la temperatura interna cayera por debajo de los 45 °C. Los cristales de siembra (0,95 g, 0,5 %) se suspendieron en acetona (7,5 mL) y la suspensión se puso en el matraz separable con camisa de 10 L.

10 Después de siete horas, se enfrió la suspensión a 25 °C, y los cristales se separaron por filtración a través del embudo Kiriyaama. Se lavaron entonces los cristales con acetona (0,85 L, 5 v/p) dos veces, y el polvo húmedo se colocó en el matraz separable con camisa de 10 L. Se añadió acetona (2,85 L, 15 v/p) y se agitó la suspensión a 50 °C durante tres horas. Se filtraron los cristales a través del embudo Kiriyaama y después se lavaron con acetona (0,85 L, 5 v/p) dos veces. El polvo húmedo se secó a presión reducida a una temperatura externa de 40 °C durante tres horas para proporcionar L-malato de [5-amino-1-(2-metil-3H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona (556,9 g, 73 %).

15 1H-NMR (DMSO-D6) δ: 11,69 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,25-7,00 (10H, m), 4,25-4,22 (1H, m), 3,33 (2H, brs), 2,69-2,32 (9H, m)

FAB modo positivo, m/z 157,1, 232,1, 289,2, 357,2 [(M + H)⁺]

2. Utilidad del laurilsulfato de sodio (SLS) en comparación con otros tensioactivos

(Fabricación de formulaciones farmacéuticas)

20 Los ingredientes listados en la Tabla 1 (excluyendo el estearato de magnesio) se pusieron en un mortero y se premezclaron. Se añadió a esta mezcla un 20 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada, y se agitó la mezcla, se granuló y después se secó para proporcionar un polvo seco.

El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante un tamiz, y el polvo granulado de ese tamaño se mezcló con estearato de magnesio en el mortero para proporcionar un polvo compuesto.

25 El polvo compuesto se llenó en una cápsula vacía para fabricar una cápsula.

[Tabla 1]

Contenido por cápsula (mg)

| | Ejemplo 1 | Ejemplo comparativo 1 | Ejemplo comparativo 2 | Ejemplo comparativo 3 | Ejemplo comparativo 4 | Ejemplo comparativo 5 |
|---|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 27,5 (20) | 27,5 (20) | 27,5 (20) | 27,5 (20) | 27,5 (20) | 27,5 (20) |
| Lactosa hidratada | 111,5 | 111,5 | 111,5 | 111,5 | 111,5 | 111,5 |
| Celulosa cristalina | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| Croscarmelosa Na | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Hidroxipropilcelulosa | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Laurilsulfato de sodio | 10,0 | | | | | |
| Polisorbato 80 | | 10,0 | | | | |
| Estearato de polioxilo 40 | | | 10,0 | | | |
| Aceite de ricino 60 hidrogenado polioxietilenado | | | | 10,0 | | |
| Lauromacrogol | | | | | 10,0 | |
| Polioxietilen (10) octilfenil éter | | | | | | 10,0 |
| Estearato de magnesio | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Total | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |

(Evaluación de formulaciones)

30 Las propiedades de disgregación del Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos 1 a 5 en un aparato de disolución se observaron visualmente utilizando la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Las propiedades de disolución de las formulaciones (tales como cápsulas y comprimidos) sirven para evaluar las propiedades de absorción de los productos farmacéuticos contenidos en las formulaciones. La evaluación de las propiedades de disgregación es una breve evaluación de las propiedades de disolución, debido a que las formulaciones se disgregan y después se disuelven en soluciones acuosas.

35

[Tabla 2]

| | Ejemplo 1 | Ejemplo comparativo 1 | Ejemplo comparativo 2 | Ejemplo comparativo 3 | Ejemplo comparativo 4 | Ejemplo comparativo 5 |
|---|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Propiedades de disgregación en la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa | O | x | x | x | x | x |

O: disgregado antes de 60 minutos x: no disgregado en 60 minutos

(Efecto de los tensioactivos)

- 5 Se usaron los tensioactivos que se muestran en la Tabla 3 y la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa, y se ajustó la concentración de cada tensioactivo al 5 %. Se añadió suficiente Compuesto 1 malato, se agitó la mezcla y se midió la solubilidad después de 24 horas.

[Tabla 3]

| Tensioactivo | Solubilidad del compuesto 1 (µg/mL) |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| (Ninguno) | 18,51 |
| Laurilsulfato de sodio | 136,43 |
| Polisorbato 80 | 138,16 |
| Polioxietilen (10) octilfenil éter | 144,66 |

- 10 Los tensioactivos mejoran la solubilidad del Compuesto 1. Sin embargo, el polisorbato 80 y el polioxietilen (10) octilfenil éter, que mejoraron la solubilidad del Compuesto 1 en igual o mayor medida que el laurilsulfato sódico, no mejoraron la disgregación del Compuesto 1.

Por consiguiente, se sugirió que la mejora de la solubilidad por los tensioactivos no mejora las propiedades de disgregación.

3. Confirmación de las propiedades de disolución del Compuesto 1

- 15 Se examinaron las propiedades de disolución de las formulaciones disgregables obtenidas como anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 4, se fabricaron cápsulas que contienen 1 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg de Compuesto 1, respectivamente (de aquí en adelante denominadas "formulación de 1 mg", "formulación de 20 mg" y similares), y se examinaron por un ensayo de disolución. Los ingredientes se liberaron inmediatamente de las formulaciones de 1 mg, 5 mg y 10 mg sin problemas, pero la formulación de 20 mg mostró una disolución retardada.

- 20 Esto es probablemente porque, aunque las cápsulas son disgregables, las partículas del Compuesto 1 en la formulación de 20 mg dispersadas en la solución de ensayo son más grandes que las de las formulaciones de 1 mg, 5 mg y 10 mg. Específicamente, esto se debe a que los enlaces entre las partículas en la formulación de 20 mg no se pueden romper suficientemente debido a la alta concentración de Compuesto 1.

- 25 La disolución de la formulación de 20 mg se mejoró añadiendo extragranularmente celulosa microcristalina adicional, un excipiente, para evitar la unión entre las partículas del fármaco.

(Fabricación de formulaciones)

Ejemplos 2 a 4 y Ejemplo 6

- 30 Los ingredientes listados en la Tabla 4 (excluyendo el estearato de magnesio) se pusieron en un granulador de alto cizallamiento y se premezclaron. Se añadió a esta mezcla un 22 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada. Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó al vacío para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante una máquina de tamizar, y el polvo granulado al tamaño especificado se mezcló con estearato de magnesio en el mezclador para proporcionar un polvo compuesto. El polvo compuesto se llenó en una cápsula vacía para fabricar una cápsula.

Ejemplo 5

- 35 Los ingredientes listados en la Tabla 4 (excluyendo la celulosa microcristalina (extragranular) y el estearato de magnesio) se pusieron en un granulador de alto cizallamiento y se premezclaron. Se añadió a esta mezcla un 23 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada. Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó al vacío para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante una máquina de tamizar, y el polvo granulado al tamaño de partícula especificado se mezcló con celulosa

microcristalina (extragranular) y estearato de magnesio en el mezclador para proporcionar un polvo compuesto. El polvo compuesto se llenó en una cápsula vacía para fabricar una cápsula.

[Tabla 4]

Contenido por cápsula (mg)

| | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|---|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 1,4 (1,0) | 6,9 (5,0) | 13,8 (10,0) | 27,5 (20,0) | 27,5 (20,0) |
| Lactosa hidratada | 137,6 | 132,1 | 125,2 | 111,5 | 111,5 |
| Celulosa cristalina | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| Croscarmelosa Na | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Hidroxipropilcelulosa | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Laurilsulfato de sodio | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Celulosa cristalina (extragranular) | | | | 49,8 | |
| Estearato de magnesio | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,2 | 1,0 |
| Total | 200 | 200 | 200 | 250 | 200 |

5

(Evaluación de formulaciones)

Los ejemplos 2 a 5 y el ejemplo 6 se analizaron por el método del Ensayo de Disolución con paletas según la Farmacopea Japonesa a 75 rpm utilizando 900 mL de solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa que contenía polioxietileno (10) octilfenil éter al 1 % como la solución de ensayo. Los perfiles de disolución se muestran en las figuras 1 y 2.

10

La figura 1 muestra que los ejemplos 2, 3 y 4 son formulaciones encapsuladas que contienen 1 mg, 5 mg y 10 mg del Compuesto 1, respectivamente, y son formulaciones de liberación inmediata. La figura 2 muestra que una formulación de cápsulas de 20 mg fabricada de la misma manera tiende a mostrar una disolución menor que en el ejemplo 6. Se puede preparar una formulación de liberación inmediata añadiendo extragranularmente celulosa microcristalina como en el ejemplo 5.

15

4. Propiedades de disolución y formación de comprimidos cuando la concentración de Compuesto 1 es alta

Las cápsulas que contienen una dosis de 20 mg o más de un fármaco generalmente se preparan aumentando la concentración del fármaco o aumentando el tamaño de la cápsula. Sin embargo, como se muestra en los Ejemplos 5 y 6, es difícil aumentar la concentración del fármaco. Además, las cápsulas grandes son difíciles de tragar y, por ello, pueden no ser aceptadas fácilmente en el mercado. Por lo tanto, se prefieren otras formas farmacéuticas cuando se desarrollan formulaciones que contienen 20 mg o más de un fármaco.

20

La mala disolución de las cápsulas de dosis altas se debe a una deficiente disgregación de las cápsulas. Específicamente, esto es porque los disgregantes no funcionan de manera efectiva y no se pueden disgregar suficientemente las formulaciones. Típicamente, los disgregantes se clasifican en disgregantes de mecha (que causan infiltración de agua para romper el enlace entre partículas) y disgregantes de hinchamiento (que absorben agua y se hinchan para romper el enlace entre partículas). Dado que la mala disgregación del Compuesto 1 es causada por partículas adsorbidas entre sí por agua, los disgregantes de hinchamiento se consideraron altamente eficaces.

25

Sin embargo, los disgregantes de hinchamiento se deben hinchar lo suficiente para romper los enlaces entre las partículas. Los superdisgregantes tales como croscarmelosa sódica son disgregantes que tienen una tasa de hinchamiento de más del 200 %. La investigación realizada por los presentes inventores reveló que es difícil incluso para tales disgregantes, disgregar las cápsulas usadas habitualmente que contienen 20 mg o más de Compuesto 1 por cápsula.

30

Los presentes inventores aclararon que esto es debido a los espacios vacíos creados cuando el polvo se llena en una cápsula vacía. Específicamente, esto se debe a que los disgregantes hinchados escapan hacia los espacios vacíos, permitiendo que la fuerza para romper los enlaces entre las partículas se extienda.

35

En consecuencia, se intentó la formación de comprimidos para eliminar dichos espacios vacíos. Como se muestra a continuación, el uso de disgregantes que tienen una alta tasa de hinchamiento y una formulación de eliminación de espacios vacíos proporcionó excelentes propiedades de disgregación y disolución incluso para formulaciones de dosis altas.

40

(Fabricación de formulaciones)

Ejemplos 7 y 8 y Ejemplos de referencia 1 y 2

5 Los ingredientes listados en la Tabla 5 (excluido el estearato de magnesio) se pusieron en un mortero y se premezclaron. Se añadió a esta mezcla un 20 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada. Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante un tamiz, y el polvo granulado al tamaño de partícula especificado se mezcló con estearato de magnesio en el mortero para proporcionar un polvo compuesto. El polvo compuesto se comprimió para preparar un comprimido como en el Ejemplo 7 u 8, y el polvo compuesto se llenó en una cápsula vacía para preparar una cápsula como el Ejemplo de referencia 1 o 2.

[Tabla 5]

Contenido por comprimido o por cápsula (mg)

| | Ejemplo 7 (comprimido) Ejemplo de referencia 1 (cápsula) | Ejemplo 8 (comprimido) Ejemplo de referencia 2 (cápsula) |
|--|--|--|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 55,0 (40 mg) | 110,2 (80 mg) |
| Lactosa hidratada | 74,0 | 18,8 |
| Celulosa cristalina | 30,0 | 10,0 |
| Croscarmelosa Na | 10,0 | 10,0 |
| Hidroxipropilcelulosa | 10,0 | 10,0 |
| Laurilsulfato de sodio | 20,0 | 40,0 |
| Estearato de magnesio | 1,0 | 1,0 |
| Total | 200 | 200 |

10

(Evaluación de formulaciones)

15 Las propiedades de disgregación de los Ejemplos 7 y 8 y los Ejemplos de Referencia 1 y 2 en un aparato de disolución se observaron visualmente utilizando la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

| | Ejemplo 7 | Ejemplo de referencia 1 | Ejemplo 8 | Ejemplo de referencia 2 |
|---|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| Propiedades de disgregación en la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa | O | x | O | x |
| O: disgregado antes de 60 minutos x: no disgregado en 60 minutos | | | | |

20 Además, como las formulaciones disgregables se proporcionaron por compresión como se ha descrito anteriormente, los comprimidos se fabricaron por un instrumento y sus propiedades de disolución se examinaron como se muestra en los Ejemplos 9 y 10 a continuación. Por conveniencia, la cantidad del polvo compuesto se aumentó 1,25 veces para fabricar comprimidos que contienen 50 mg y 100 mg del agente principal, respectivamente.

(Fabricación de formulaciones)

Ejemplos 9 y 10

25 Los ingredientes listados en la Tabla 7 (excluyendo el estearato de magnesio) se pusieron en un granulador de alto cizallamiento y se premezclaron. Se añadió a esta mezcla un 20 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada para el Ejemplo 9, o un 18 % en peso de agua purificada para el Ejemplo 10. Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó al vacío para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante una máquina de tamizado, y el polvo granulado al tamaño de partícula especificado se mezcló con estearato de magnesio en el mezclador para proporcionar un polvo compuesto. El polvo compuesto se comprimió para preparar un comprimido como en el Ejemplo 9 o 10.

30

[Tabla 7]

Contenido por comprimido (mg)

| | Ejemplo 9 (comprimido) | Ejemplo 10 (comprimido) |
|---|------------------------|-------------------------|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 68,8 (50 mg) | 137,6 (100 mg) |
| Lactosa hidratada | 92,4 | 23,6 |
| Celulosa cristalina | 37,5 | 12,5 |
| Croscarmelosa Na | 12,5 | 12,5 |
| Hidroxipropilcelulosa | 12,5 | 12,5 |
| Laurilsulfato de sodio | 25,0 | 50,0 |
| Estearato de magnesio | 1,3 | 1,3 |
| Total | 250 | 250 |

5 (Evaluación de formulaciones)

Los ejemplos 9 y 10 se analizaron mediante el método de Ensayo de Disolución de paletas según la Farmacopea Japonesa a 75 rpm utilizando 900 mL de solución 1 de Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa que contenía polioxietileno (10) octilfenil éter al 1 % como solución de ensayo. Los perfiles de disolución se muestran en la figura 3.

10 5. Evaluación de la combinación de laurilsulfato de sodio (SLS) y superdisgregantes para el Compuesto 1

Los siguientes ejemplos comparativos sugieren también que la combinación de laurilsulfato de sodio con un superdisgregante es muy adecuada.

15 Los ejemplos 7,8, 9 y 10 revelaron que cuando se utiliza laurilsulfato de sodio, incluso las formulaciones de dosis altas que contienen de 50 mg a 100 mg de Compuesto 1 se hacen disgregables al ser convertidas en comprimidos. Por otro lado, como se muestra en los siguientes ejemplos comparativos 6 y 7, las formulaciones en comprimidos que utilizan otros tensioactivos en lugar de laurilsulfato de sodio no se disgregaron en 60 minutos ni siquiera en la presencia de un superdisgregante y ni siquiera cuando el contenido de Compuesto 1 era tan bajo como 20 mg. Esto demuestra que no solamente la adición de laurilsulfato de sodio sino también la combinación de laurilsulfato de sodio y un superdisgregante es ventajosa para las formulaciones farmacéuticas que contienen el Compuesto 1.

20 (Fabricación de formulaciones)

25 Los ingredientes listados en la Tabla 8 (excluido el estearato de magnesio) se pusieron en un mortero y se premezclaron. A esta mezcla se añadió un 20 % en peso (con respecto a la mezcla) de agua purificada. Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante un tamiz, y el polvo granulado con el tamaño de partícula especificado se mezcló con estearato de magnesio en el mortero para proporcionar un polvo compuesto.

El polvo compuesto se comprimó para fabricar un comprimido.

[Tabla 8]

Contenido por comprimido (mg)

| | Ejemplo comparativo 6 | Ejemplo comparativo 7 |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 27,5 (20) | 27,5 (20) |
| Lactosa hidratada | 111,5 | 111,5 |
| Celulosa cristalina | 30,0 | 30,0 |
| Croscarmelosa Na | 10,0 | 10,0 |
| Hidroxipropilcelulosa | 10,0 | 10,0 |
| Polisorbato 80 | 10,0 | |
| Polioxietileno (10) octilfenil éter | | 10,0 |
| Estearato de magnesio | 1,0 | 1,0 |
| Total | 200 | 200 |

30 (Evaluación de formulaciones)

Las propiedades de disgregación de los ejemplos comparativos 6 y 7 en un aparato de disolución se observaron visualmente usando la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

| | Ejemplo comparativo 6 | Ejemplo comparativo 7 |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Propiedades de disgregación en la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa | x | x |
| O: disgregado antes de 60 minutos x: no disgregado en 60 minutos | | |

5

6. Método de fabricación

Al formular el Compuesto 1 poco soluble, se intentó mejorar las propiedades de disolución optimizando el método de granulación, pero la formulación no se disgregó cuando se llevó a cabo la granulación común. Como se ha descrito anteriormente, la adición de laurilsulfato de sodio mejoró las propiedades de disgregación de la formulación.

10 (Fabricación de formulaciones)

Ejemplos 11 a 14

15 Los ingredientes listados en la Tabla 10 (excluyendo el estearato de magnesio) se pusieron en un granulador de alto cizallamiento y se premezclaron. A esta mezcla se añadió agua purificada en una proporción en peso que se muestra en la Tabla 10 (con respecto a la mezcla). Se agitó la mezcla, se granuló y después se secó al vacío para proporcionar un polvo seco. El polvo seco se sometió a granulación con tamaño de partícula especificado mediante una máquina de tamizado, y el polvo granulado con tamaño especificado se mezcló con estearato de magnesio en el mezclador para proporcionar un polvo compuesto. El polvo compuesto se comprimió para preparar un comprimido.

[Tabla 10]

| | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 | Ejemplo 13 | Ejemplo 14 |
|---|-----------------|------------|------------|------------|
| Compuesto 1 malato, fármaco a granel (como forma libre) | 68,8 (50 mg) | ← | ← | ← |
| Lactosa hidratada | 92,4 | ← | ← | ← |
| Celulosa cristalina | 37,5 | ← | ← | ← |
| Croscarmelosa Na | 12,5 | ← | ← | ← |
| Hidroxiopropilcelulosa | 12,5 | ← | ← | ← |
| Laurilsulfato de sodio | 25,0 | ← | ← | ← |
| Estearato de magnesio | 1,3 | ← | ← | ← |
| Total | 250 | ← | ← | ← |
| Agua purificada | 10 % | 25 % | 30 % | 40 % |

20 (Evaluación de formulaciones)

Las propiedades de disgregación de los ejemplos 9 y 11 a 14 en un aparato de disolución se observaron visualmente utilizando la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

| siete minutos, | Cantidad de agua purificada | Propiedades de disgregación en la solución 1 del Ensayo de Disolución de la Farmacopea Japonesa |
|----------------|-----------------------------|---|
| Ejemplo 11 | 10 % | Comenzó la disgregación en 30 segundos, se disgregó en 10 minutos |
| Ejemplo 9 | 20 % | Comenzó la disgregación en 30 segundos, se disgregó en 10 minutos |
| Ejemplo 12 | 25 % | Comenzó la disgregación en aproximadamente un minuto, se disgregó en 10 minutos |
| Ejemplo 13 | 30 % | Comenzó la disgregación en aproximadamente siete minutos, no se disgregó en 30 minutos |
| Ejemplo 14 | 40 % | Comenzó la disgregación en aproximadamente 10 minutos, no se disgregó en 30 minutos |

25

Como se ve claramente por los resultados anteriores, la cantidad preferida de agua purificada es del 25 % en peso o menos con respecto a la mezcla.

Aplicabilidad industrial

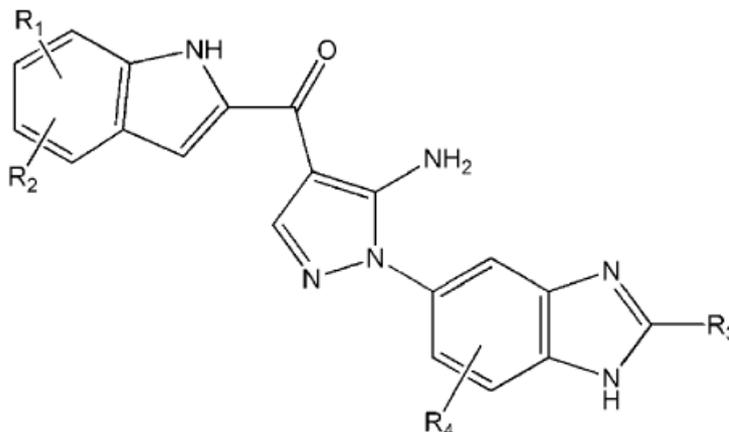
- 5 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son muy útiles como formulaciones farmacéuticas, porque comprenden una sal de sulfato de alquilo y, por lo tanto, tienen excelentes propiedades de disolución sin causar la gelificación de las partículas de compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende

una sal de sulfato de alquilo; y

5 un compuesto representado por la fórmula general (I) que sigue, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

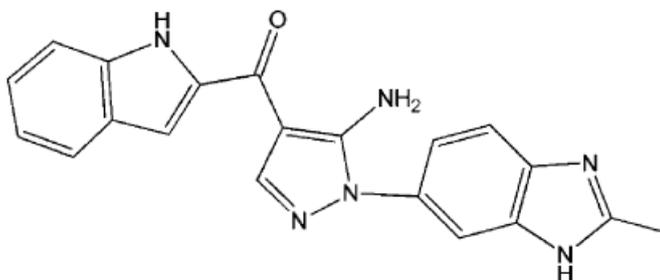


en donde R₃ es alquilo C₁₋₄, y R₄ es hidrógeno, y R₁ y R₂ son hidrógeno,

y en donde la sal de sulfato de alquilo es una sal de sulfato de alquilo C₁₀₋₁₄.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la sal de sulfato de alquilo es una sal laurilsulfato.

10 3. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por:



4. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la formulación farmacéutica es una formulación sólida.

15 5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la formulación sólida es una cápsula, comprimido, polvo, gránulo o jarabe seco.

6. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de partículas, y en donde las partículas tienen un tamaño medio de partícula de 10 μm o menos.

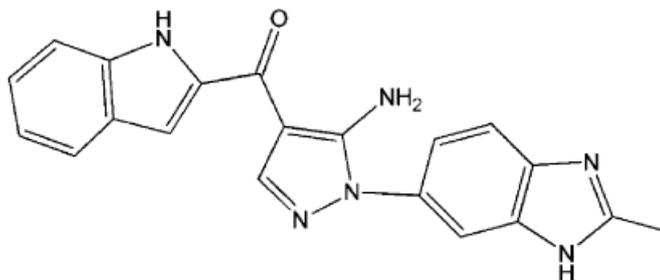
20 7. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un disgregante, en particular, en donde el disgregante es un superdisgregante, más particularmente, en donde el disgregante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, carmelosa cálcica, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz y polisacárido de soja.

25 8. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación farmacéutica es una cápsula, y en donde el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está comprendido en una cápsula en una proporción de contenido de 10 % en peso o menos, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total de la formulación farmacéutica excluyendo el peso de la cápsula vacía, en particular, en donde una cápsula comprende una cantidad

total de 20 mg o más, expresado como forma libre, del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más particularmente, en donde la formulación farmacéutica es una cápsula a la que se ha añadido celulosa cristalina extragranular.

5 9. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la formulación farmacéutica es un comprimido.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende el compuesto representado por:



10 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; laurilsulfato de sodio; y un superdisgregante, en particular en donde el comprimido comprende de 1 % a 50 % en peso del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como forma libre, con respecto a la cantidad total del comprimido, más particularmente, en donde la relación en peso entre el compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la sal de sulfato de alquilo es de 1:10 a 8:1 expresado como forma libre del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mucho más particularmente, en donde el contenido en peso del compuesto representado por la fórmula (I) o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como forma libre, es de 1 mg a 500 mg.

11. Un método para fabricar una formulación farmacéutica sólida que comprende la formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

20 proporcionar una mezcla que comprende una sal de sulfato de alquilo y el compuesto representado por la fórmula general (I) descrita en la reivindicación 1 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

granular la mezcla sin añadir agua a la mezcla, o añadiendo una cantidad de agua purificada a la mezcla de un 25 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de la mezcla; y

25 proporcionar un polvo seco mediante el secado de la mezcla granulada.

12. El método de fabricación de la reivindicación 11, que comprende además las etapas de:

proporcionar un polvo granulado a un tamaño de partícula, sometiendo el polvo seco a granulación con tamaño de partícula especificado;

30 proporcionar un polvo compuesto mezclando el polvo granulado con tamaño de partícula especificado y un aditivo que comprende estearato de magnesio; y

preparar la formulación farmacéutica de la reivindicación 8 o 9, en la forma de un comprimido mediante la compresión del polvo compuesto.

35 13. Uso de una sal de sulfato de alquilo descrita en la reivindicación 1, como un agente anti-gelificación para una formulación farmacéutica sólida que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) descrito en la reivindicación 1 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

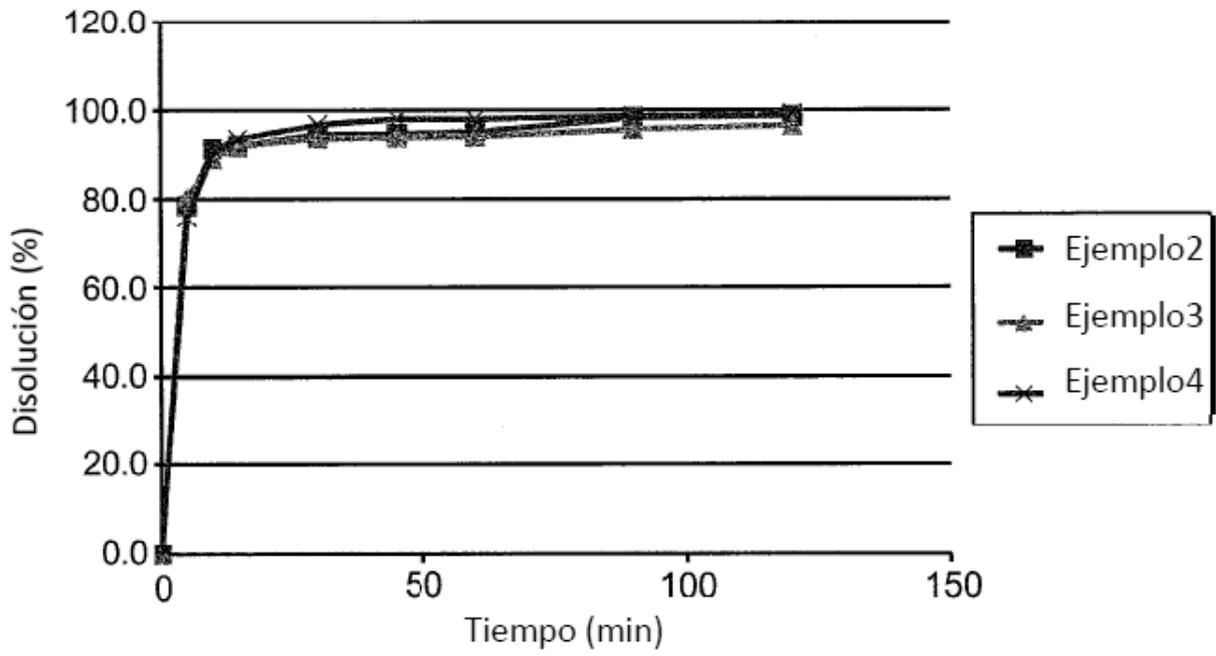


Fig. 1

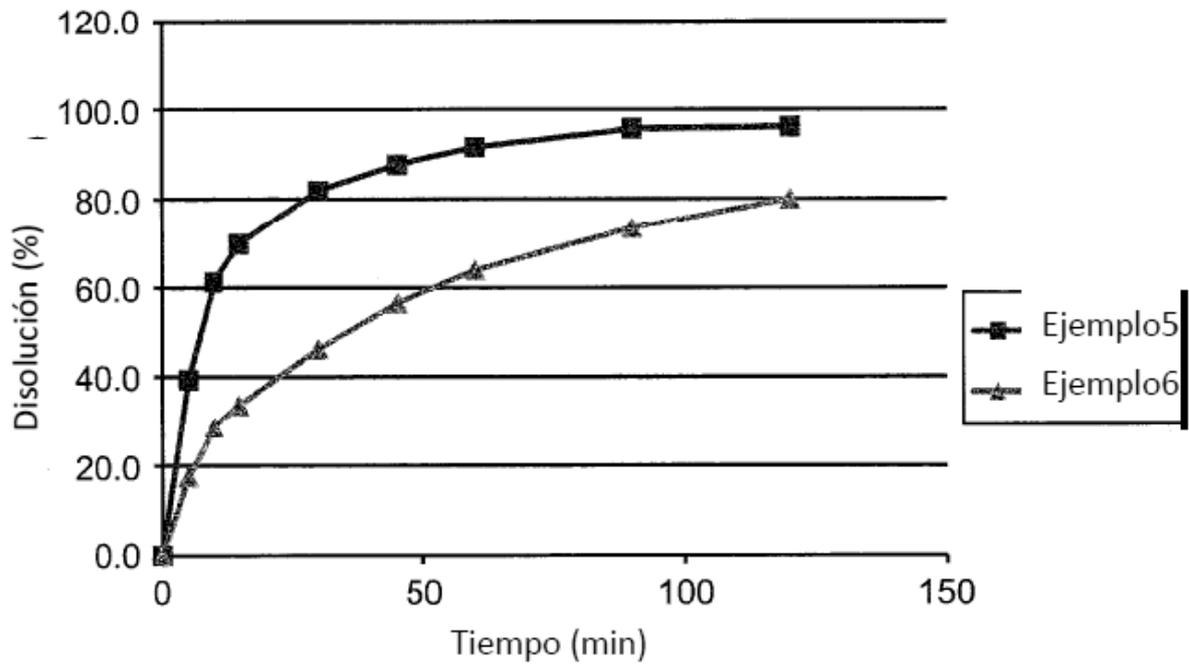


Fig. 2

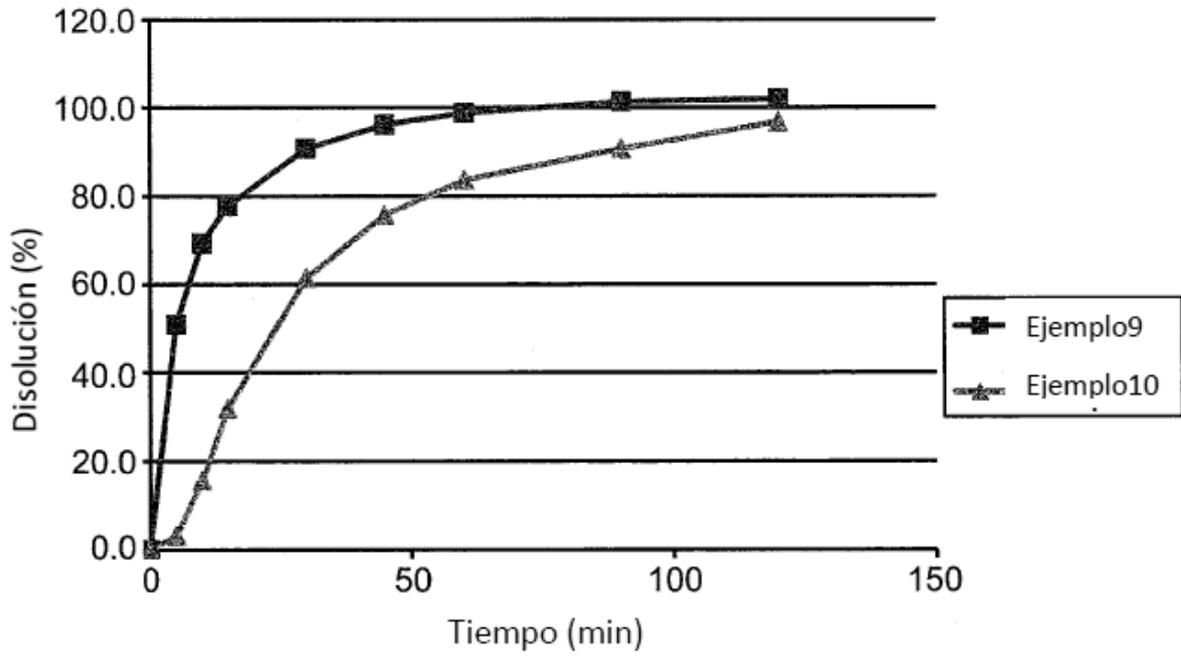


Fig. 3