SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-051879- -00000-0000

Fecha: 2014-03-11 15:48:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO:** POLIMORFOS DE INHIBIDORES DE CINASAS

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL** A61K 31/52

71. **SOLICITANTE:** INTELLIKINE, LLC

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ivo de radicación
No. 14-051879- -00000-0000
Fecha: 2014-03-11 15:48:34 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 196

DIRECCI
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/050453	Fecha	10 de Agosto de 2012
	Publicación Internacional No.	WO 2013/023184 A1	Fecha	14 de Febrero de 2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

POLIMORFOS DE INHIBIDORES DE CINASAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)A61K 31/52

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
INTELLIKINE, LLC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **10931 North Torrey Pines Road, Suite 103 La Jolla,**
No. TELÉFONO:
CIUDAD: **California 92037,**
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**
PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.REN,	Pingda	China
2.MARTIN,	Michael	Estadounidense

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
1. 5534 Havenridge Way,	San Diego,	California 92130,	Estados Unidos de América
2. 2509 Blue Oak Place,	San Marcos,	California 92078,	Estados Unidos de América

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	US	61/522.624	2011/08/11

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

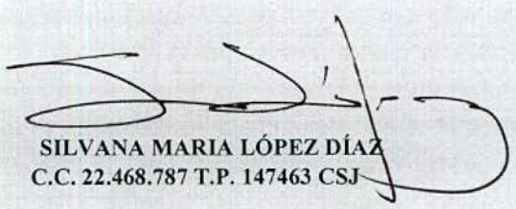
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-016764 // 14-0	Fecha 14/02/2014 11/03/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 160
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 40
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 18
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso. y
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

POLIMORFOS DE INHIBIDORES DE CINASAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. 61/522.624 presentada el 11 de agosto de 2011, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las PI3K constituyen una familia única y conservada de cinasas de lípido intracelular que fosforilan el grupo 3'-OH sobre fosfatidilinositoles o fosfoinositidas. La familia de PI3K comprende 15 cinasas con distintas especificidades por sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Las PI3Ks de clase I (p110α, p110β, p110δ y p110δ) son normalmente activadas por tirosina cinasas o receptores acoplados a proteína G para generar un producto de lípido llamado PIP_3, que se acopla a efectores aguas abajo tales como aquellos en la ruta de Akt/PDK1, mTOR, las cinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3-K de clase II y III desempeñan una función clave en el tráfico intracelular mediante la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2.

mTOR es una serina-treonina cinasa relacionada con las cinasas de lípido de la familia PI3K. mTOR participa en una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen crecimiento celular, proliferación celular, motilidad celular y supervivencia. La desregulación de la ruta mTOR se ha informado en diversos tipos de cáncer. mTOR es una cinasa multifuncional que integra el factor de crecimiento y las señales de nutrientes para regular la traducción de

proteínas, captación de nutrientes, autofagia y función mitocondrial.

mTOR existe en dos complejos, mTORC1 y mTORC2. mTORC1 contiene la subunidad de raptor y mTORC2 contiene rictor. Estos complejos están diferencialmente regulados, y tienen distintas especificidades por sustrato y sensibilidad a rapamicina. Por ejemplo, mTORC1 fosforila S6 cinasa (S6K) y 4EBP1, promocionando la elevada traducción y biogénesis de ribosomas para facilitar la progresión del crecimiento celular y ciclo celular. S6K también actúa en una ruta de retroalimentación para atenuar la activación de PI3K/Akt. mTORC2 es generalmente insensible a rapamicina. Se cree que mTORC2 modula la señalización del factor de crecimiento fosforilando el motivo hidrófobo del extremo C de algunas AGC cinasas tales como Akt. En muchos contextos celulares, mTORC2 se requiere para la fosforilación del sitio S473 de Akt.

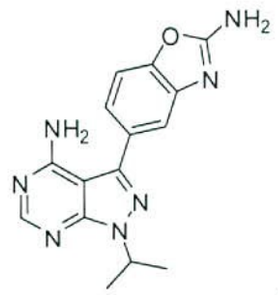
Durante la década pasada, mTOR ha llamado una atención considerable debido a su función en el control del crecimiento celular y su participación en enfermedades humanas. mTor participa en una amplia variedad de trastornos que incluyen, pero no se limitan a, cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos. Se ha mostrado que mTOR modula muchos procesos biológicos fundamentales que incluyen transcripción, traducción, autofagia, organización de actina y biogénesis de ribosomas que integran señales intracelulares y extracelulares, tales como señales mediadas por factores de crecimiento, nutrientes, niveles de energía y estrés celular.

Como tales, las cinasas, particularmente las proteínas cinasas tales como mTor y Akt, además de las cinasas de lípidos tales como PI3K, son dianas excelentes para el desarrollo de fármacos. Mientras que los compuestos con actividad inhibidora de tales dianas se evalúan frecuentemente inicialmente para su actividad cuando se disuelven en disolución, también son importantes características del estado sólido tales como polimorfismo. Las formas polimórficas de un principio activo tales como un inhibidor de mTOR pueden tener diferentes propiedades químicas y físicas, que incluyen punto de fusión, reactividad química, solubilidad aparente, tasa de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para procesar o fabricar un principio activo y el medicamento. Además, el polimorfismo es frecuentemente un factor bajo revisión reguladora de la 'semejanza' de medicamentos de diversos fabricantes. Por ejemplo, el polimorfismo se ha evaluado en muchos fármacos de múltiples millones de dólares e incluso de billones de dólares, tales como warfarina sódica, famotidina y ranitidina. El polimorfismo puede afectar la calidad, seguridad y/o eficacia de un medicamento, tal como un inhibidor de cinasas.

Así, todavía sigue existiendo una necesidad de polimorfos de inhibidores de mTor y/o Akt, además de cinasas de lípidos tales como PI3K. La presente invención trata esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

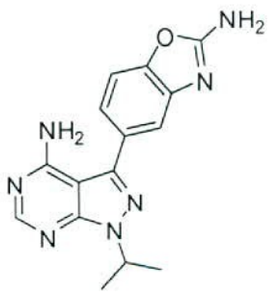
en la que el procedimiento comprende (i) exponer una composición que comprende uno o más polimorfos de forma no C del compuesto de fórmula I a condiciones no anhidras durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50 % de la cantidad total de polimorfos de forma no C en la forma C del compuesto de fórmula I; y (ii) aislar dicha forma C de polimorfo. En diversas realizaciones, las condiciones no anhidras incluyen agua en una forma seleccionada de vapor de agua y agua líquida. Las condiciones no anhidras pueden incluir un sistema de cristalización binario que comprende un disolvente no acuoso y agua líquida. En diversas realizaciones, el disolvente no acuoso es dioxano o THF. Por ejemplo, el agua líquida puede estar presente en una cantidad seleccionada de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %,

S

aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 y el 100 % en volumen del sistema de disolventes. En diversas realizaciones, el agua líquida está presente en una cantidad entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 50 % en volumen del sistema de disolventes.

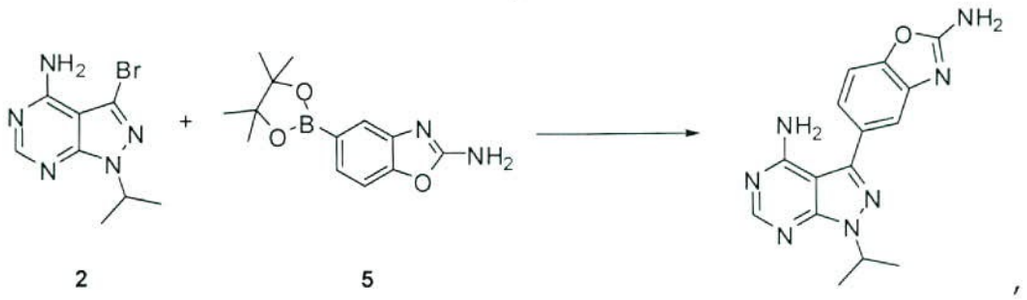
Los polimorfos de forma no C pueden seleccionarse del grupo que consiste en forma A, forma B, forma D, forma E, forma F, forma amorfa, y mezclas de las mismas. Por ejemplo, el uno o más polimorfos de forma no C puede comprender al menos el 50 % en peso de la forma A de polimorfo. En diversas realizaciones, una o más formas no C se obtienen de la forma C en bruto o purificada.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I:



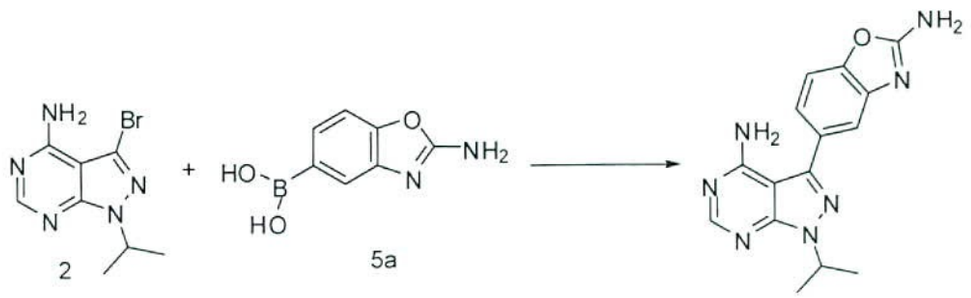
,

comprendiendo dicho procedimiento (i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5 ,

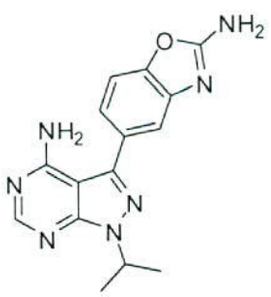
o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



2 5a

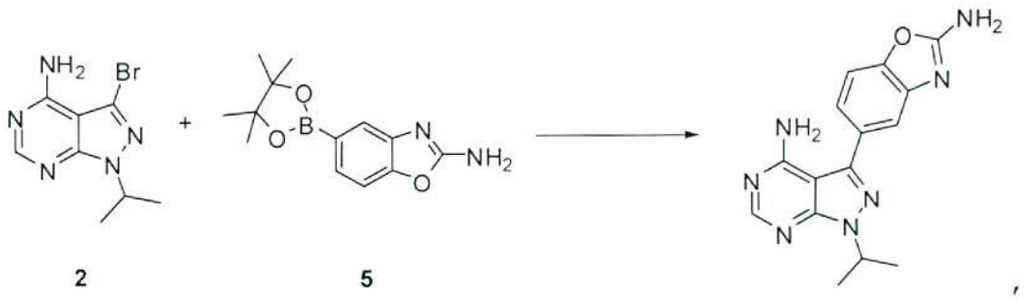
dando un compuesto de fórmula I; y (ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en forma C de polimorfo; en el que al menos una de las etapas (i) y (ii) se produce en condiciones no anhidras. Por ejemplo, las condiciones no anhidras pueden incluir vapor de agua y/o agua líquida. El compuesto 5a puede ser una sal, tal como la sal de HCl, o sal interna, o una forma de no sal.

En diversas realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula I:



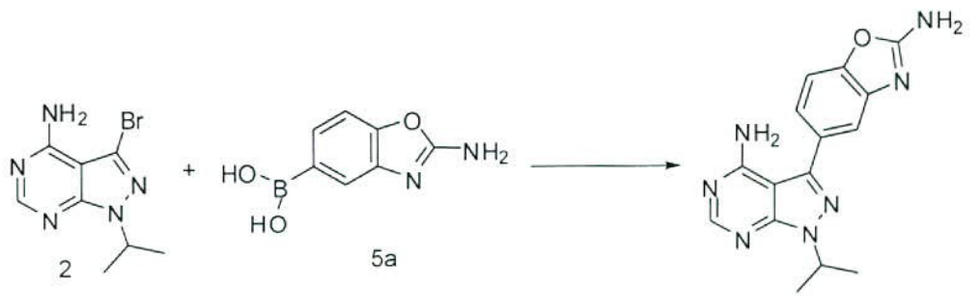
,

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5

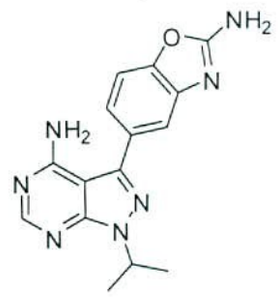
o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a



2 5a

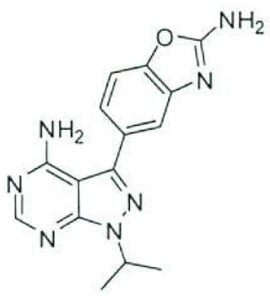
dando un compuesto de fórmula I; y (ii) aislar el compuesto de fórmula I en la forma A de polimorfo. El compuesto 5a puede ser una sal, tal como la sal de HCl, o sal interna, o una forma de no sal. La etapa (ii) puede incluir recristalización del compuesto de fórmula I en tanto un sistema de mono-disolvente como en un sistema de múltiples disolventes. En diversas realizaciones, la invención incluye una etapa de disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente o disolventes, eliminar la materia residual sólida dando una disolución líquida, enfriar activamente dicha disolución líquida a una tasa para efectuar la cristalización de la forma A, y separar la forma A de la disolución líquida. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula I se trata para eliminar paladio, por ejemplo, con carbón vegetal activado en metanol.

En diversas realizaciones, la invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I:



y/o solvato del mismo. En diversas realizaciones, la sal (mono o bis) está seleccionada de ácido L-tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido D-glucurónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico (NDSA), ácido DL-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido L-málico, ácido fosfórico y ácido aminoetanosulfónico (taurina). El compuesto puede ser la sal de HCl o la sal de bis-HCl

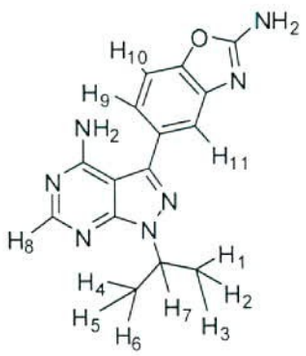
En diversas realizaciones, la invención se refiere a una composición que comprende el compuesto de fórmula I:



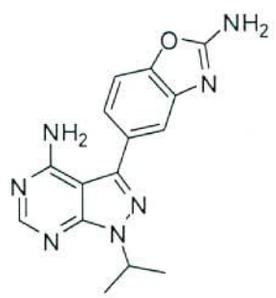
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende una mezcla de forma C de polimorfo y uno o más polimorfos no C. Por ejemplo, la composición puede comprender forma C de polimorfo y forma A de polimorfo. En diversas realizaciones, la relación de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfos

no C es superior a aproximadamente 1:1, o superior a aproximadamente 9:1. En diversas realizaciones, la composición es al menos el 98 % en peso del compuesto de fórmula I.

En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula I se modifica reemplazando uno o más átomos de hidrógeno con átomos de deuterio. En diversas realizaciones, el uno o más átomos de hidrógeno que va a sustituirse se selecciona de hidrógenos unidos a un átomo de carbono, por ejemplo, como se representa por H1-H11 en la siguiente fórmula:



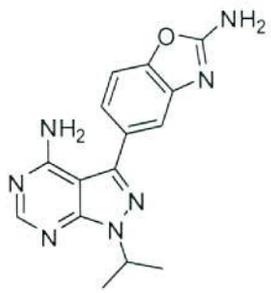
En diversas realizaciones, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I:



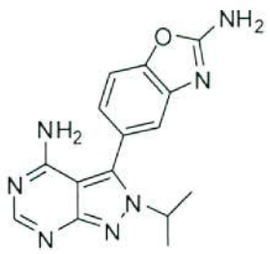
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que la composición comprende la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I. La composición puede comprender además uno o más polimorfos no C del compuesto de fórmula I. En diversas

realizaciones, la relación de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfos no C es superior a aproximadamente 1:1.

Las composiciones pueden estar en una forma de dosificación sólida. En diversas realizaciones, una composición farmacéutica comprende compuestos de fórmula I y III



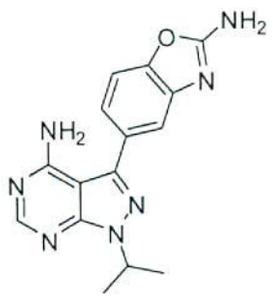
Fórmula I



Fórmula III

en las que la cantidad de compuesto de fórmula III es inferior al 50 % en peso, inferior al 40 % en peso, inferior al 30 % en peso, inferior al 20 % en peso, inferior al 10 % en peso, inferior al 5 % en peso, inferior al 4 % en peso, inferior al 3 % en peso, inferior al 2 % en peso, inferior al 1 % en peso, inferior al 0,1 % en peso, o inferior al 0,01 % en peso, siendo todas las cantidades aproximadas, con respecto a la cantidad de fórmula I.

En diversas realizaciones, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que la composición comprende un solvato o hidrato del compuesto de fórmula I. La composición puede comprender uno o más polimorfos del compuesto de fórmula I en forma hidratada o solvatada. En diversas realizaciones, el hidrato es un hidrato de forma A. En diversas realizaciones, el solvato es un solvato de forma A. En diversas realizaciones, el solvato es un solvato de dimetilacetamida (DMA).

Las composiciones según la invención pueden usarse para el tratamiento de un trastorno asociado a mTOR, en las que el procedimiento comprende administrar la composición a un individuo en necesidad de la misma.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia al mismo grado que si se indicara específicamente e individualmente que cada publicación individual, patente o solicitud de patente se incorpora por referencia.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las novedosas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Un entendimiento de las características y ventajas de la presente invención pueden obtenerse por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que los principios de la invención se utilizan, y los dibujos adjuntos de los cuales:

La FIG. 1 muestra un difractograma de XRPD de alta resolución de la forma A de polimorfo.

La FIG. 2 muestra un difractograma de XRPD de la forma A de polimorfo antes y después de guardar a 40 °C/75 % de HR durante 1 semana, 3 semanas y 5 semanas.

La FIG. 3 muestra una traza de TGA de la forma A de polimorfo.

La FIG. 4 muestra una traza de DSC de la forma A de polimorfo.

La FIG. 5 muestra una representación cinética de GVS de la forma A de polimorfo.

La FIG. 6 muestra patrones de XRPD para la forma B de polimorfo.

La FIG. 7 muestra una traza de DSC para la forma B de polimorfo.

La FIG. 8 muestra patrones de XRPD para la forma C y la forma D de polimorfo.

La FIG. 9 muestra una traza de TGA para la forma C de polimorfo.

La FIG. 10 muestra una traza de DSC para la forma C de polimorfo.

La FIG. 11 muestra una traza de DSC para la forma D de polimorfo.

La FIG. 12 muestra patrones de XRPD para las formas A, B, C y E de polimorfo de un experimento de escalamiento.

La FIG. 13 muestra una traza de TGA de la forma E de polimorfo.

La FIG. 14 muestra una traza de GVS de la forma C de

polimorfo.

La FIG. 15 muestra un difractograma de XRPD de un hidrato de fórmula I.

La FIG. 16 muestra una traza de TGA y una traza de DSC de un hidrato de fórmula I.

La FIG. 17 muestra un difractograma de XRPD de un solvato de dimetilacetamida (DMA) de fórmula I.

La FIG. 18 muestra una traza de TGA y una traza de DSC de un solvato de DMA de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Aunque la realización preferida de la presente invención se ha mostrado y descrito en el presente documento, será evidente para aquellos expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se producirán ahora para aquellos expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debe entenderse que diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas definan el alcance de la invención y que procedimientos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean así cubiertas.

I. DEFINICIONES

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente

invención.

Como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones, la forma en singular "un", "una", "el" y "la" incluye referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

Como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Ejemplos no limitantes incluyen molécula orgánica o inorgánica simple o compleja, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un hidrato de carbono, una toxina o un compuesto quimioterapéutico. Pueden sintetizarse diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligómeros (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos), y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para cribado, tales como extractos vegetales o animales, y similares. Un experto puede reconocer fácilmente que no hay límite en cuanto a la naturaleza estructural de los agentes de la presente invención.

El término "agonista" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene la capacidad para iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, tanto si se inhibe como si no la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término "agonista" se define en el contexto de la función biológica del polipéptido diana. Mientras que agonistas preferidos en

el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana interaccionando con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que el polipéptido diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad para inhibir una función biológica de una proteína diana, tanto si se inhibe como si no la actividad o expresión de la proteína diana. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto de la función biológica de la proteína diana. Mientras que antagonistas preferidos en el presente documento interaccionan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana interaccionando con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que el polipéptido diana es un miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada al desarrollo, crecimiento o diseminación de un tumor, o una respuesta no inmunitaria deseada como se manifiesta en enfermedad autoinmunitaria.

Un "agente antineoplásico", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes antineoplásicos comprende agentes quimioterapéuticos.

"Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer por diversos procedimientos, que incluyen intravenosa, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutánea, transdérmica, bucal o inhalación, o en forma de un supositorio.

El término "proliferación celular" se refiere a un fenómeno por el que el número de células ha cambiado como resultado de división. Este término también engloba crecimiento celular por el que la morfología celular ha cambiado (por ejemplo, aumento en tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

El término "co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, engloba la administración de dos o más agentes a un animal de manera que tanto los agentes como sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. La co-administración incluye administración simultánea en composiciones separadas, administración en diferentes momentos en composiciones separadas, o administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista que incluye, pero no se limita a, un tratamiento de enfermedad, como se define más adelante. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de

la aplicación prevista (*in vitro o in vivo*), o el sujeto y condición de enfermedad que está tratándose, por ejemplo, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la condición de enfermedad, el modo de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la materia. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en células diana, por ejemplo, reducción de la adhesión de plaquetas y/o migración de células. Las dosis específicas variarán dependiendo de los compuestos particulares elegidos, las pautas de dosificación que van a seguirse, si se administran o no en combinación con otros compuestos, momento correcto de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en el que se lleva.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", "paliar" y "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se indica la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose. Por tanto, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente puede todavía estar aquejado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de

desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aún cuando un diagnóstico de esta enfermedad pueda no haberse hecho.

Un "efecto terapéutico," ya que ese término se usa en el presente documento, engloba un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos muy conocidos en la técnica. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse

con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, tetraalquilamonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen naturalmente, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Bis-sales (es decir, dos contraiones), tris-sales y sales superiores están englobadas dentro del significado de sales farmacéuticamente aceptables.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción, y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto en tanto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También pueden incorporarse principios activos suplementarios en las composiciones.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero,

por ejemplo, un ser humano. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser útiles en tanto aplicaciones terapéuticas humanas como veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones, el paciente es humano.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto de profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam)). Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y col., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drugs Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan por completo por referencia en el presente documento. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo covalentemente unido, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto de mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describen en el presente documento, pueden

prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escindan, tanto en manipulación rutinaria como *in vivo*, al compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto de mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de un alcohol o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

El término "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

El término "*in vitro*" se refiere a un evento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, un ensayo *in vitro* engloba cualquier ensayo ejecutado fuera de un ensayo del sujeto. Ensayos *in vitro* engloban ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas. Ensayos *in vitro* también engloban un ensayo libre de células en el que se emplean células no intactas.

El término "aislar" también engloba purificar.

A menos que se establezca de otro modo, también se indica que estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que solo se diferencian en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto

la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C, están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, tanto si son radiactivos como si no, están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se usan intervalos en el presente documento para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, pretenden incluirse todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en este respecto. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico referido es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y así el número o intervalo numérico puede variar de, por ejemplo, entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico establecido. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") incluye aquellas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento, o método, o similares,

que "consisten en" o "consisten esencialmente en" las características descritas. El término "consiste esencialmente en" excluye componentes sin nombre que cambian materialmente el material o composición en proporciones mayores y/o en cantidades traza.

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico" o "disolvente inerte" significan cada uno un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen conjuntamente con el mismo que incluyen, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique al contrario, los disolventes usados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes. A menos que se especifique al contrario, para cada gramo de un reactivo limitante, un cc (o ml) de disolvente constituye un equivalente de volumen.

"Solvato" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable.

"Forma cristalina", "polimorfo" y "forma novedosa" pueden usarse indistintamente en el presente documento, y pretenden incluir todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos sin solvatar (incluyendo

anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, además de mezclas de los mismos, a menos que se refiera a una forma cristalina o amorfa particular. Los compuestos de la presente invención incluyen formas cristalinas y amorfas de aquellos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos sin solvatar (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, además de mezclas de los mismos.

Formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en el presente documento incluyen sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también engloban sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas.

Además, si el compuesto de la invención se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una disolución de la sal de ácido. En cambio, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos base. Aquellos expertos en la materia reconocerán diversas

metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

II. COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden sintetizarse generalmente por una combinación apropiada de procedimientos sintéticos generalmente muy conocidos. Técnicas útiles en la síntesis de estas entidades químicas son tanto fácilmente evidentes como están accesibles a aquellos expertos en la materia relevante, basándose en la presente divulgación. Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactantes están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o pueden prepararse fácilmente por aquellos expertos en la materia usando metodología sintética comúnmente empleada.

Los polimorfos preparados según los procedimientos de la invención pueden caracterizarse por cualquier metodología según la materia. Por ejemplo, los polimorfos preparados según los procedimientos de la invención pueden caracterizarse por difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), microscopía de platina caliente y espectroscopía (por ejemplo, Raman, resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNes) e infrarrojos (IR)).

XRPD

Los polimorfos según la invención pueden caracterizarse por patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD). Las intensidades relativas de picos de XRPD pueden variar,

dependiendo de la técnica de preparación de muestras, el procedimiento de montaje de muestras y el instrumento particular empleado. Además, la variación de instrumentos y otros factores pueden afectar los valores de 2-θ. Por tanto, las asignaciones de picos de XRPD pueden variar más o menos aproximadamente 0,2 grados.

DSC

Los polimorfos según la invención también pueden identificarse por su traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) característica tal como se muestra en las figuras. Para DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la tasa de cambio de temperatura, además de la técnica de preparación de muestras y el instrumento particular empleado. Así, los valores informados en el presente documento referentes a termogramas de DSC pueden variar más o menos aproximadamente 4 °C.

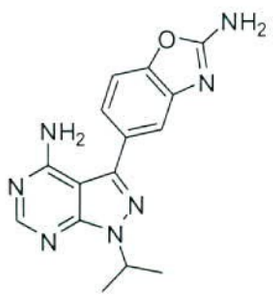
TGA

Las formas polimórficas de la invención pueden también dar lugar a comportamiento térmico diferente al del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico puede medirse en el laboratorio por análisis termogravimétrico (TGA), que puede usarse para distinguir algunas formas polimórficas de otras. En un aspecto, el polimorfo puede caracterizarse por análisis termogravimétrico.

Las formas de polimorfo de la invención son útiles en la producción de preparaciones medicinales y pueden obtenerse por medio de un procedimiento de cristalización para producir

formas cristalinas y semi-cristalinas o un procedimiento de solidificación para obtener la forma amorfa. En diversas realizaciones, la cristalización se lleva a cabo tanto generando el compuesto de fórmula I en una mezcla de reacción como aislando el polimorfo deseado de la mezcla de reacción, o disolviendo compuesto en bruto en un disolvente, opcionalmente con calor, seguido de cristalización/solidificación del producto enfriando (incluyendo enfriamiento activo) y/o mediante la adición de un antidisolvente durante un periodo de tiempo. La cristalización o solidificación puede ir seguida de secado llevado a cabo bajo condiciones controladas hasta que se alcance el contenido deseado de agua en la forma polimórfica final.

En un aspecto, la invención proporciona procedimientos de preparación de uno o más polimorfos del compuesto de fórmula I:

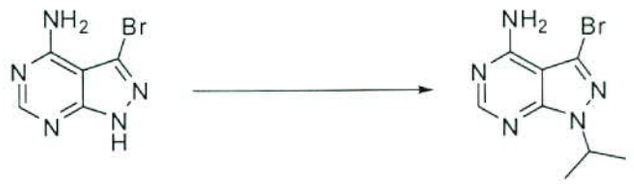


o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los polimorfos según los procedimientos de la invención pueden seleccionarse de forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, una forma amorfa, y mezclas de más de una forma. Además, los polimorfos preparados según la invención pueden incluir solvatos. En diversas realizaciones, los polimorfos de la invención se preparan como base libre, la mono-sal, o

la bis-sal, tal como la sal de HCl o la sal de bis-HCl del compuesto de fórmula I.

En diversas realizaciones, los productos intermedios para la síntesis de fórmula I se preparan según los siguientes esquemas.

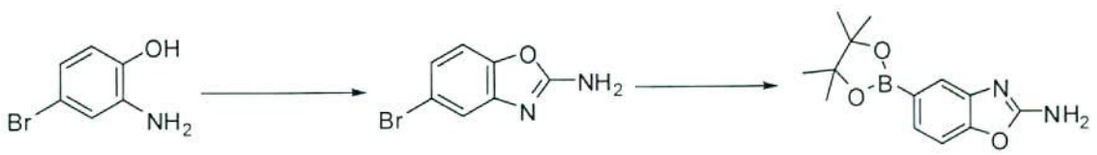
Esquema 1



1 2

La conversión del compuesto 1 en el compuesto 2 puede realizarse según cualquier procedimiento en la materia. En una realización, el compuesto 1 se trata con bromuro de isopropilo y carbonato de potasio en DMF anhidra a una temperatura por encima de la temperatura ambiente.

Esquema 2



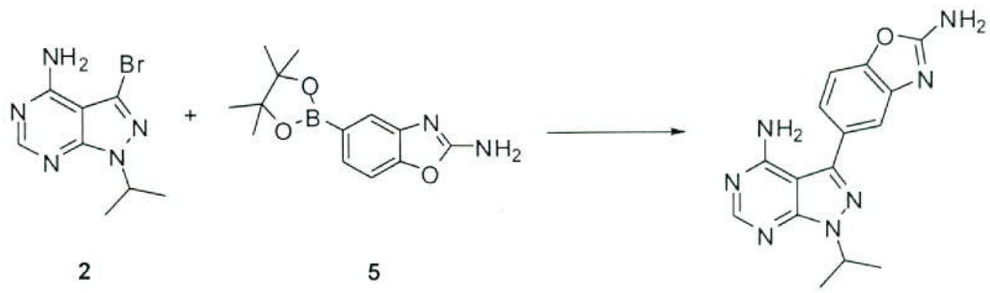
3 4 5

La conversión del compuesto 3 al compuesto 5 puede realizarse según cualquier procedimiento en la materia. En una realización, el compuesto 3 se trata con bromocianuro en metanol dando el compuesto 4. El compuesto 4 puede convertirse en el compuesto 5 mediante una reacción de acoplamiento cruzada catalizada por metal de transición con un reactivo de diboro. En una realización, el compuesto 4 se trata con bis(pinacolato)diboro, acetato de potasio y $PdCl_2(dppf)$ en 1,4-dioxano a 110 °C dando el compuesto 5. En

una realización, el compuesto 5 se trata adicionalmente con ácido, por ejemplo, HCl 6 N, a temperatura elevada, tal como 80 °C, dando el compuesto 5a, el derivado de ácido borónico.

Esquema 3

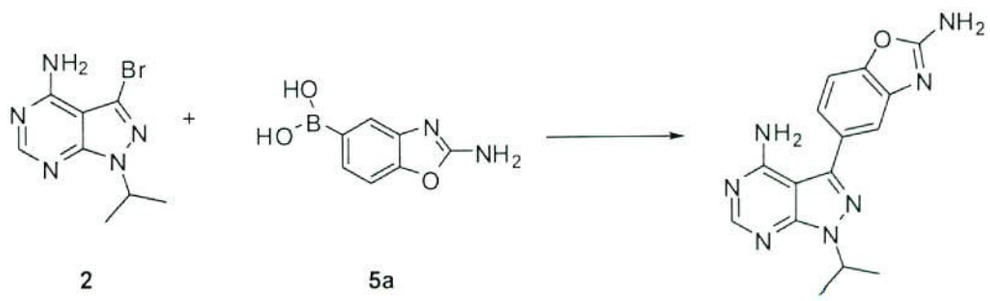
En una realización, el compuesto de fórmula I se prepara por acoplamiento directo según el siguiente esquema:



2 5

El acoplamiento del compuesto 2 con el compuesto 5 puede realizarse bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición convencionales conocidas en la técnica. En una realización, los compuestos 2 y 5 pueden calentarse en una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y carbonato sódico a 110 °C dando el compuesto de fórmula I. El procesamiento del producto de reacción puede incluir tratamiento de carbón vegetal activado en MeOH, por ejemplo, a reflujo, para eliminar el paladio.

Alternativamente, el derivado de ácido borónico puede usarse según el siguiente esquema:



2 5a

El acoplamiento del compuesto 2 con el compuesto 5a puede realizarse bajo condiciones de reacción de acoplamiento

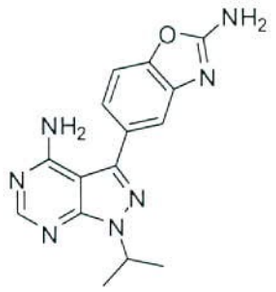
cruzado catalizado por metal de transición convencionales conocidas en la técnica. El compuesto 5a puede ser una sal, tal como la sal de HCl, o sal interna, o una forma de no sal. En una realización, los compuestos 2 y 5a pueden calentarse en una mezcla de 1,4-dioxano y agua en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ y carbonato sódico a 110 °C dando el compuesto de fórmula I. El procesamiento del producto de reacción puede incluir tratamiento de carbón vegetal activado en MeOH, por ejemplo, a reflujo, para eliminar paladio.

Los polimorfos según la invención no están limitados por los materiales de partida usados para producir el compuesto de fórmula I.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos en el presente documento pueden efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o de purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados pueden tenerse por referencia para los ejemplos más adelante. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Antes de la formulación como el componente farmacéutico activo en un medicamento, el compuesto de fórmula I puede aislarse en más del 90 % de pureza, más del 91 % de pureza, más del 92 % de pureza, más del 93 % de pureza, más del 94 % de pureza, más del 95 % de

pureza, más del 96 % de pureza, más del 97 % de pureza, más del 98 % de pureza, más del 99 % de pureza, y pureza que se aproxima al 100 %.

En un aspecto, la invención se refiere a procedimientos de preparación de polimorfos del compuesto de fórmula I:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo tanto por aislamiento del polimorfo deseado como la primera forma sólida después de la síntesis del compuesto de fórmula I, o alternativamente, por aislamiento del polimorfo deseado como una transición de una forma sólida anterior del compuesto de fórmula I. Las transiciones de una forma a otra están dentro del alcance de la invención debido a que pueden ser un procedimiento de fabricación alternativo para obtener la forma deseada para la producción de las preparaciones medicinales.

En una realización, el polimorfo deseado es la forma A, y la etapa de aislamiento implica recristalización del producto de reacción en bruto de un sistema de mono-disolvente. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma A, y la etapa de aislamiento implica recristalización del producto en bruto en un sistema de disolventes binario, terciario o superior, conjuntamente entendido como un sistema de múltiples disolventes. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma A, y la etapa de aislamiento

implica cristalización en un sistema de mono-disolvente o de múltiples disolventes, en las que la cristalización implica enfriar activamente la disolución que contiene el compuesto disuelto de fórmula I. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma A, y la etapa de aislamiento implica la cristalización en un sistema de mono-disolvente o de múltiples disolventes, en las que la cristalización implica la adición de un anti-disolvente tanto con como sin una etapa de enfriamiento activa para hacer que la forma sólida A salga de la disolución.

En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma C, y la etapa de aislamiento implica la cristalización del producto de reacción en bruto en un sistema de mono-disolvente. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma C, y la etapa de aislamiento implica la recristalización del producto en bruto en un sistema de disolventes binario, terciario o superior, en las que los sistemas de disolventes binarios, terciarios o superiores se entienden conjuntamente como sistemas de múltiples disolventes. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma C, y la etapa de aislamiento implica cristalización en un sistema de mono-disolvente o de múltiples disolventes, en las que la cristalización implica enfriar activamente la disolución que contiene el compuesto disuelto de fórmula I. En diversas realizaciones, el polimorfo deseado es la forma C, y la etapa de aislamiento implica cristalización en un sistema de mono-disolvente o de múltiples disolventes, en las que la cristalización implica

la adición de un anti-disolvente tanto con como sin una etapa de enfriamiento activa para hacer que la forma sólida C salga de la disolución. En diversas realizaciones, las condiciones de cristalización son no anhidras. Si las condiciones son no anhidras, el agua puede estar presente en cantidades traza, o en cantidades inferiores al 1 % en volumen de disolvente. En diversas realizaciones, el agua puede estar presente como un co-disolvente (o anti-disolvente) en una cantidad entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 50 %. Por ejemplo, el agua puede estar presente en aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 % y aproximadamente el 50 % en volumen de disolvente. En diversas realizaciones, el agua puede estar presente en cantidades iguales a o superiores a aproximadamente el 50 % en volumen de disolvente. Por ejemplo, el agua puede estar presente en aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % y hasta el 100 % en volumen de disolvente. En diversas realizaciones, el agua líquida está presente en un sistema de múltiples disolventes en una cantidad entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 50 % en volumen del sistema de disolventes. En diversas realizaciones, el agua puede estar presente como vapor de

agua o humedad ambiental.

En diversas realizaciones, la invención se refiere a procedimientos de preparación de un polimorfo del compuesto de fórmula I, en las que el procedimiento implica convertir un polimorfo aislado o mezcla de polimorfos en un polimorfo deseado. En ciertas realizaciones, los procedimientos comprenden exponer una composición que comprende uno o más polimorfos a condiciones suficientes para convertir al menos aproximadamente el 50 % de la cantidad total de polimorfo(s) original(es) en al menos aproximadamente el 50 % del polimorfo deseado, y aislar el polimorfo deseado según se necesite.

En diversas realizaciones, la forma sólida original del compuesto de fórmula I contiene más de aproximadamente el 50 % de polimorfos de forma no C, y el polimorfo deseado es la forma C. La conversión para formar C puede realizarse bajo condiciones con un sistema de múltiples disolventes durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50 % de la cantidad total de polimorfos de forma no C en la forma C del compuesto de fórmula I, con un aislamiento opcional de la forma C de cualquier polimorfo de forma no C, según se necesite. El sistema de múltiples disolventes puede incluir agua. Por ejemplo, las condiciones que implican usar el sistema de múltiples disolventes pueden incluir disolver la composición original en una mezcla de agua/disolventes orgánicos a una temperatura por encima de 25 °C y luego enfriar la disolución resultante a 20 °C o inferior.

En diversas realizaciones, la composición original incluye una o más de la forma A, forma B, forma D, forma E, forma amorfa, y mezclas de las mismas. En diversas realizaciones, la composición original es superior al 50 % en peso de la forma A de polimorfo.

En diversas realizaciones, la invención se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de más de un polimorfo del compuesto de fórmula I. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la composición comprende una relación de forma C con respecto a polimorfos no C en la que la relación es superior a 1:1, o superior a 9:1, o superior a 99:1. En diversas realizaciones, la composición comprende tanto la forma C como la forma A.

Forma A

La FIG. 1 muestra el difractograma de XRPD de alta resolución de la forma A de polimorfo. La FIG. 3 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) para la forma A. La FIG. 4 muestra un análisis endotérmico por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma A. La FIG. 5 muestra una representación cinética de GVS para la forma A.

En diversas realizaciones, la forma A puede obtenerse de dirigir el procesamiento de la etapa sintética que produce el compuesto de fórmula I, y se obtienen formas de no A, o se obtienen como un componente minoritario. En diversas realizaciones, la forma A puede obtenerse por cristalización por enfriamiento rápido y lento de sistemas de un único disolvente, que incluyen metanol y acetato de etilo. En diversas realizaciones, la forma A puede obtenerse por

cristalización en un sistema de disolventes binario que comprende acetato de etilo y metanol, además de enfriamiento rápido y lento de sistemas de disolventes binarios con diclorometano o hexano como anti-disolvente. La forma A también puede obtenerse a partir de suspensiones en metanol, acetato de etilo, DMF, DMSO, N-metilpirrolidona (NMP), ácido acético, alcohol isopropílico, acetonitrilo y dimetilacetamida (DMA). En diversas realizaciones, la forma A se obtiene resuspendiendo una o más formas no A en un disolvente anhidro. Por ejemplo, la forma A se obtiene resuspendiendo una o más formas no A (tales como la forma C) en metanol, cloroformo, diclorometano, alcohol isopropílico, etanol, acetato, etanol/acetato, o mezclas de los mismos.

Forma C

En una realización, el polimorfo según la invención es la forma C. La FIG. 12 muestra el XRPD para la forma C del polimorfo. La FIG 9 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) para la forma C. La FIG. 10 muestra un análisis endotérmico de DSC para la forma C. El símbolo "exo" indica una exotermia. En algunas realizaciones, la forma C se caracteriza por una traza de DSC que muestra un pico a aproximadamente 100 °C y un pico a 275 °C.

En diversas realizaciones, la forma C puede obtenerse en una mezcla con formas de polimorfo no C. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la forma C puede estar presente como una composición que comprende además una o más formas de polimorfo no C. La cantidad de formas de polimorfo no C puede variar. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la relación

de peso de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de uno o más polimorfos no C es superior a aproximadamente 7:1, superior a aproximadamente 8:1, superior a aproximadamente 9:1, superior a aproximadamente 9,5:1, o superior a aproximadamente 99:1. Similarmente, cuando se formula en composiciones farmacéuticas, diversas cantidades de forma de polimorfo no C pueden estar presentes. En diversas realizaciones, la relación de peso de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de uno o más polimorfos no C en una composición farmacéutica puede ser superior a aproximadamente 7:1, superior a aproximadamente 8:1, superior a aproximadamente 9:1, superior a aproximadamente 9,5: 1, o superior a aproximadamente 99:1.

En diversas realizaciones, la forma C puede producirse colocando una forma A en agua o un sistema de disolventes que contiene agua. Tras la exposición a agua o un sistema de disolventes que contiene agua, la combinación puede formar una suspensión. La combinación de la forma A y agua o sistema de disolventes que contiene agua puede agitarse, opcionalmente con calentamiento, hasta que se haya producido la cantidad deseada de conversión de forma C. En diversas realizaciones, el sistema de disolventes es un alcohol miscible en agua con agua. En diversas realizaciones, el sistema de disolventes es un disolvente miscible en agua de no alcohol con agua. En diversas realizaciones, el sistema de disolventes es un disolvente orgánico común, que incluye THF o 1,4-dioxano con agua. En diversas realizaciones, la forma C se produce por enfriamiento rápido o lento de sistemas de

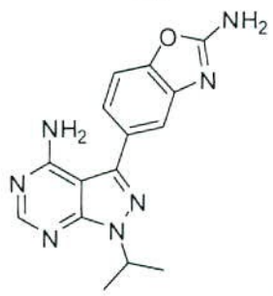
disolventes binarios, que incluyen tetrahidrofurano o 1,4-dioxano como disolvente primario, y agua como anti-disolvente.

Si se usa un disolvente, además de agua, la relación de disolvente con respecto a agua puede variar de aproximadamente 100/1 a aproximadamente 1/100. Por ejemplo, la relación de disolvente con respecto a agua puede seleccionarse de aproximadamente 100/1, aproximadamente 90/1, aproximadamente 80/1, aproximadamente 70/1, aproximadamente 60/1, aproximadamente 50/1, aproximadamente 40/1, aproximadamente 30/1, aproximadamente 20/1, aproximadamente 10/1, aproximadamente 9/1, aproximadamente 8/1, aproximadamente 7/1, aproximadamente 6/1, aproximadamente 5/1, aproximadamente 4/1, aproximadamente 3/1, aproximadamente 2/1, aproximadamente 1,5/1, aproximadamente 1/1, aproximadamente 1/1,5, aproximadamente 1/2, aproximadamente 1/3, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/5, aproximadamente 1/6, aproximadamente 1/7, aproximadamente 1/8, aproximadamente 1/9, aproximadamente 1/10, aproximadamente 1/20, aproximadamente 1/30, aproximadamente 1/40, aproximadamente 1/50, aproximadamente 1/60, aproximadamente 1/70, aproximadamente 1/80, aproximadamente 1/90, y aproximadamente 1/100. La cantidad total de disolvente o sistema de disolventes puede seleccionarse de aproximadamente 0,1 volúmenes (por ejemplo, litros/kg), aproximadamente 0,5 volúmenes, aproximadamente 1 volumen, aproximadamente 2 volúmenes, aproximadamente 3 volúmenes, aproximadamente 4 volúmenes, aproximadamente 5

volúmenes, aproximadamente 6 volúmenes, aproximadamente 7 volúmenes, aproximadamente 8 volúmenes, aproximadamente 9 volúmenes, aproximadamente 10 volúmenes, aproximadamente 11 volúmenes, aproximadamente 12 volúmenes, aproximadamente 13 volúmenes, aproximadamente 14 volúmenes, aproximadamente 15 volúmenes, aproximadamente 16 volúmenes, aproximadamente 17 volúmenes, aproximadamente 18 volúmenes, aproximadamente 19 volúmenes, aproximadamente 20 volúmenes, aproximadamente 30 volúmenes, aproximadamente 40 volúmenes, aproximadamente 50 volúmenes, o más. En diversas realizaciones, el sistema de disolventes es THF/agua. En diversas realizaciones, el sistema de disolventes es dioxano/agua.

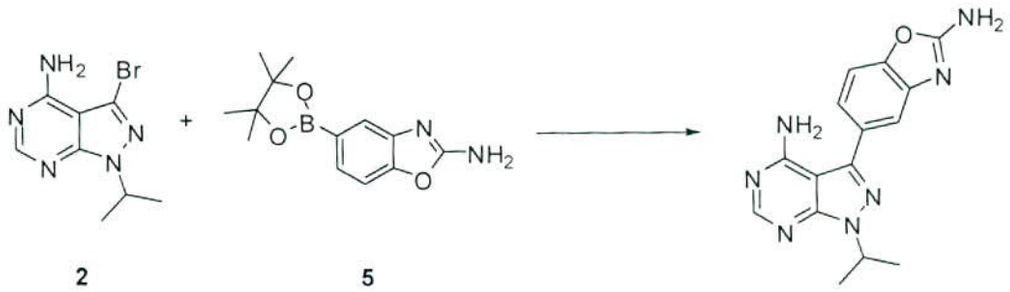
En diversas realizaciones, la forma C se obtiene por recristalización de una forma no C, que incluye disolución completa de la forma no C, seguido de filtración para eliminar cualquier partícula insoluble, y posterior cristalización dando la forma C. En diversas realizaciones, la disolución y filtración completas no se realizan, en cuyo caso se forma una suspensión que se convierte en la forma C sin disolución completa de una o más formas no C. En diversas realizaciones, la forma C es un hidrato de canales.

En diversas realizaciones, se desvela un procedimiento de preparación de la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula I:



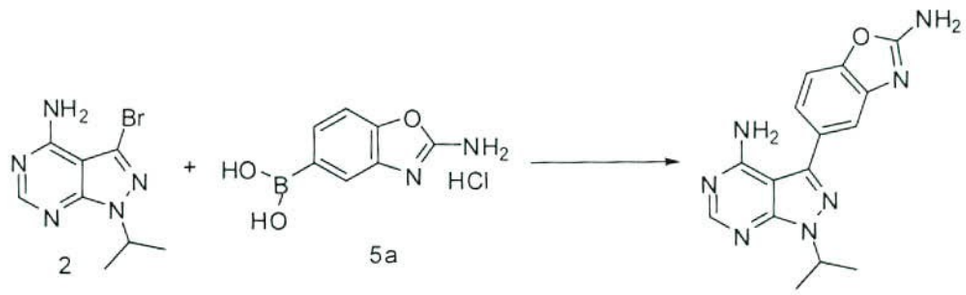
comprendiendo dicho procedimiento

(i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5

o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



2 5a

dando un compuesto de fórmula I; y (ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en forma A de polimorfo, en la que dicho aislamiento se produce en condiciones para eliminar el paladio. Por ejemplo, el paladio se elimina mediante tratamiento del compuesto de fórmula I con carbón vegetal activado. En diversas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula I incluye metanol a reflujo. Tras el tratamiento para eliminar el paladio, la forma A de polimorfo aislada contiene una cantidad de paladio seleccionada de menos de aproximadamente el 1 % en peso, menos de aproximadamente el 0,5 % en peso, menos de aproximadamente el

0,1 % en peso, menos de aproximadamente el 0,05 % en peso, menos de aproximadamente el 0,01 % en peso, menos de aproximadamente el 0,001 % en peso, y menos de aproximadamente el 0,0001 % en peso.

Formas de sal

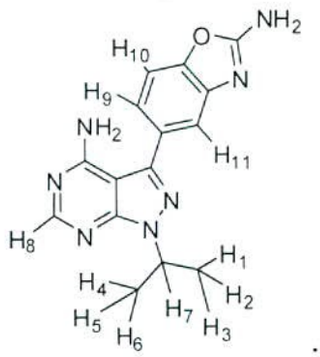
En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Ácidos orgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido salicílico, ácido 1,2-etanodisulfónico, y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen naturalmente,

aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bis sales (es decir, dos contraiones) y sales superiores están englobadas dentro del significado de sales farmacéuticamente aceptables.

En diversas realizaciones, las sales de fórmula I pueden formarse con ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido D-glucurónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido bromhídrico (HBr), ácido oxálico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico (NDSA), ácido DL-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido L-málico, ácido fosfórico y ácido aminoetanosulfónico (taurina).

Átomos de deuterio

En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula I se modifica reemplazando uno o más átomos de hidrógeno con átomos de deuterio. En diversas realizaciones, el uno o más átomos de hidrógeno que van a sustituirse están seleccionados de hidrógenos unidos a un átomo de carbono, por ejemplo, como se representa por H1-H11 en la siguiente fórmula:

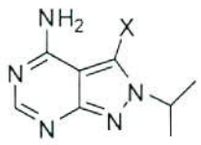


El (Los) hidrógeno(s) que va(n) a sustituirse puede(n) seleccionarse de uno o más de H1-H7 como se muestra en la fórmula anterior. El número de átomos de deuterio que va a incorporarse en el compuesto de fórmula I puede oscilar de un átomo de deuterio para la sustitución de todos los átomos de hidrógeno con átomos de deuterio. Por ejemplo, en diversas realizaciones, uno a seis hidrógenos designados H1-H6 en la fórmula anterior se sustituyen con de uno a seis átomos de deuterio en cualquier combinación. Como tal, el compuesto de fórmula I puede tener dos grupos CD_3, un grupo CD_3 y un grupo CHD_2, un grupo CD_3 y un grupo CH_2D, un grupo CD_3 y un grupo CH_3, dos grupos CHD_2, un grupo CHD_2 y un grupo CH_2D, un grupo CHD_2 y un grupo CH_3, dos grupos CH_2D, un grupo CH_2D y un grupo CH_3, y similares.

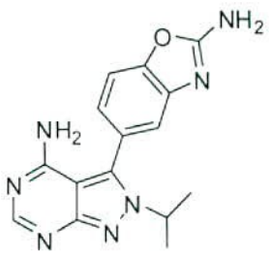
En diversas realizaciones, los compuestos marcados con deuterio de fórmula I presentan estabilidad metabólica mejorada en comparación con compuestos no marcados. Alternativamente, los compuestos marcados con deuterio son útiles en el análisis del compuesto, tales como en RMN, o en el análisis de rutas metabólicas.

Fórmulas II y III

En diversas realizaciones, los compuestos de fórmulas II y III se sintetizan:



Fórmula II



Fórmula III

en la que X en la fórmula II es un halógeno. En diversas realizaciones, X está seleccionado de yodo y bromo.

En diversas realizaciones, la síntesis del compuesto de fórmula I también produce compuestos de fórmula II y/o III. Por ejemplo, en la realización de las síntesis desveladas en el presente documento en los Esquemas 1 y 3, los compuestos según la fórmula II y III pueden sintetizarse. En diversas realizaciones, los compuestos según la fórmula II o III se eliminan o se separan del compuesto de fórmula I o sus precursores. Por ejemplo, en el Esquema 1 anterior, en el que el compuesto 2 está en combinación con el compuesto de fórmula II, el compuesto 2 se purifica para reducir la cantidad de compuesto de fórmula II a menos del 50 % en peso, menos del 40 % en peso, menos del 30 % en peso, menos del 20 % en peso, menos del 10 % en peso, menos del 5 % en peso, menos del 4 % en peso, menos del 3 % en peso, menos del 2 % en peso, menos del 1 % en peso, menos del 0,1 % en peso, o menos del 0,01 % en peso, siendo todas las cantidades aproximadas. Con respecto al compuesto de fórmula I, en el que el compuesto de fórmula I está en combinación con el compuesto de fórmula III, el compuesto de fórmula I se purifica para reducir la cantidad del compuesto de fórmula III a menos del 50 % en peso, menos del 40 % en peso, menos

del 30 % en peso, menos del 20 % en peso, menos del 10 % en peso, menos del 5 % en peso, menos del 4 % en peso, menos del 3 % en peso, menos del 2 % en peso, menos del 1 % en peso, menos del 0,1 % en peso, o menos del 0,01 % en peso, siendo todas las cantidades aproximadas.

III. COMPOSICIONES

La invención proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más polimorfos de la presente invención.

En diversas realizaciones, la relación de polimorfo deseado tal como forma A o forma C con respecto a todos los otros polimorfos puede ser superior a aproximadamente 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o más.

Las composiciones farmacéuticas objeto se formulan normalmente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de la presente invención como principio activo, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Si se desea, las composiciones farmacéuticas contienen sal farmacéuticamente aceptable y/o complejo de coordinación de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos, que incluyen diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen disolución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas objeto pueden administrarse solas o en combinación con uno o varios de otros agentes, que también se administran normalmente en

forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los polimorfos objeto y otro(s) agente(s) puede(n) mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlas en combinación por separado o al mismo tiempo.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es inferior al 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %,14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o 0,0001 % peso/peso, peso/volumen o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos de la presente invención es superior al 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 % 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 % 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 % 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 % 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 % 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 % 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 % 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 % 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 % 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 % 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 % 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 % 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 % 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 % 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 % 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %,

1,50 %, 125 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 %, o 0,0001 % peso/peso, peso/volumen, o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 29 %, aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 28 %, aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 27 %, aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 26 %, aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 24 %, aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 23 %, aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 12 %,

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % peso/peso, peso/volumen o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más de los polimorfos de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 3,5 %, aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 % peso/peso, peso/volumen o v/v.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los polimorfos de la presente invención es igual a o inferior a 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los

polimorfos de la presente invención es superior a 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5, 3 g, 3,5, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más de los polimorfos de la presente invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

Los polimorfos según la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día, y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que pueden usarse. Una dosificación a modo de ejemplo es 10 a 30 mg por día o por semana. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que los polimorfos se administran, el sujeto que va a tratarse, el peso corporal del sujeto que va a tratarse, y la preferencia y experiencia del médico adjunto.

En diversas realizaciones, las composiciones

farmacéuticas de fórmula I también contienen una cantidad del compuesto de fórmula III. Por ejemplo, una composición de fórmula I puede comprender una cantidad detectable del compuesto de fórmula III. En diversas realizaciones, la cantidad de compuesto de fórmula III es inferior al 50 % en peso, inferior al 40 % en peso, inferior al 30 % en peso, inferior al 20 % en peso, inferior al 10 % en peso, inferior al 5 % en peso, inferior al 4 % en peso, inferior al 3 % en peso, inferior al 2 % en peso, inferior al 1 % en peso, inferior al 0,1 % en peso, o inferior al 0,01 % en peso, siendo todas las cantidades aproximadas, con respecto a la cantidad de fórmula I.

Más adelante se describen composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo no limitantes y procedimientos para preparar las mismas.

Composiciones farmacéuticas para administración por vía oral: En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración por vía oral que contiene un polimorfo de la presente invención, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración por vía oral.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración por vía oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención; opcionalmente (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para administración por vía oral. En algunas realizaciones, la composición contiene además: (iv)

una cantidad eficaz de un tercer agente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida adecuada para consumo oral. Composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, o líquidos o esprays en aerosol, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un principio activo como un polvo o en gránulos, una disolución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si fuera necesario, moldear el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de libre fluidez tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un excipiente tal como, pero no se limita a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse

moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La presente invención engloba adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un principio activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, puede añadirse agua (por ejemplo, 5 %) en las artes farmacéuticas como un medio de simulación de almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como estabilidad en almacén o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención que contienen lactosa pueden prepararse anhidras si se espera contacto sustancial con humedad durante el envasado y/o almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y guardarse de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden envasarse usando materiales conocidos para prevenir la exposición a agua de forma que puedan incluirse en kit de formulación adecuado. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos o similares, recipientes de dosis unitarias, envases alveolados y envases de tiras reactivas.

Un principio activo puede combinarse en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación

farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. En la preparación de las composiciones para una forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales como vehículos tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, disoluciones y elixires) o aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes pueden usarse en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, vehículos adecuados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y

mezclas de los mismos.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación desveladas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

Pueden usarse disgregantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado disgregante puede producir comprimidos que pueden disgregarse en la botella. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la disgregación y así puede alterar la tasa y grado de liberación del (de los) principio(s) activo(s) de la forma de dosificación. Así, una cantidad suficiente de disgregante que es ni demasiado pequeña ni demasiado grande para alterar perjudicialmente la liberación del (de los) principio(s) activo(s) puede usarse para formar las formas de dosificación de los polimorfos desvelados en el presente documento. La cantidad de disgregante usada puede variar basándose en el tipo de formulación y modo de administración, y puede ser fácilmente discernible para aquellos expertos habituales en la materia. De aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante, pueden usarse en la composición farmacéutica. Disgregantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y

formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Lubricantes que pueden usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide, un aerosol coagulado de sílice sintética, o mezclas de los mismos. Un lubricante puede añadirse opcionalmente, en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En algunos casos, partículas coloidales incluyen al menos un agente catiónico y al menos un tensioactivo no iónico tal como un poloxámero, tiloxapol, un polisorbato, un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, un éster de sorbitano, o un polioxilestearato. En algunos casos, el agente catiónico

es una alquilamina, una alquilamina terciaria, un compuesto de amonio cuaternario, un lípido catiónico, un aminoalcohol, una sal de biguanidina, un compuesto catiónico o una mezcla de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es una sal de biguanidina tal como clorhexidina, poliaminopropilbiguanidina, fenformina, alquilbiguanidina, o una mezcla de las mismas. En algunos casos, el compuesto de amonio cuaternario es un haluro de benzalconio, haluro de lauralconio, cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio, haluro de tetradeciltrimetilamonio, haluro de dodeciltrimetilamonio, haluro de cetrimonio, haluro bencetonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio, haluro de cetetildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, haluro de cloralilmetenamina, haluro de miristilalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, el agente catiónico es un cloruro de benzalconio, cloruro de lauralconio, bromuro de benzododecinio, cloruro de bencetonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o una mezcla de dos o más de los mismos. En algunos casos, la fase aceitosa es aceite mineral y aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media (TCM), aceite de coco; aceites hidrogenados que comprenden aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado o aceite de soja hidrogenado; derivados de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado que comprenden aceite de ricino hidrogenado de polioxilo-40, aceite de ricino hidrogenado de

polioxilo-60 o aceite de ricino hidrogenado de polioxilo-100.

Si se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración por vía oral, el principio activo en este respecto puede combinarse con diversos edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes y, si así se desea, emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

El tensioactivo que puede usarse para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluye, pero no se limitan a, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos, y mezclas de los mismos. Es decir, puede emplearse una mezcla de tensioactivos hidrófilos, puede emplearse una mezcla de tensioactivos lipófilos, o puede emplearse una mezcla de al menos un

tensioactivo hidrófilo y al menos un tensioactivo lipófilo.

Un tensioactivo hidrófilo adecuado puede tener generalmente un valor de HLB de al menos 10, mientras que tensioactivos lipófilos adecuados pueden tener generalmente un valor de HLB de o menos de aproximadamente 10. Un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativa de compuestos anfifílicos no iónicos es el balance hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB"). Tensioactivos con menores valores de HLB son más lipófilos o hidrófobos, y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con mayores valores de HLB son más hidrófilos, y tienen mayor solubilidad en disoluciones acuosas. Los tensioactivos hidrófilos se consideran generalmente que son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB superior a aproximadamente 10, además de compuestos aniónicos, catiónicos o de ión bipolar para los que la escala de HLB no es generalmente aplicable. Similarmente, los tensioactivos lipófilos (es decir, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de HLB igual a o menos de aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía a grandes rasgos generalmente usada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas.

Los tensioactivos hidrófilos pueden ser tanto iónicas como no iónicas. Tensioactivos iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; derivados de glicérido de

aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y lisolecitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono- y di-acetilado de mono- y di-glicéridos; mono- y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos; y mezclas de los mismos.

Dentro del grupo anteriormente mencionado, los tensioactivos iónicos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de ésteres de ácidos grasos de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono- y di-acetilado de mono- y di-glicéridos; mono- y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos; y mezclas de los mismos.

Los tensioactivos iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, 2-lactilato de estearoílo, lactilato de estearoílo, monoglicéridos succinilados, ésteres

de ácidos tartáricos mono/diacetilados de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, laurilsulfato, teracecilsulfato, docusato, lauroilcarnitinas, palmitoilcarnitinas, miristoilcarnitinas, y sales y mezclas de los mismos.

Los tensioactivos no iónicos hidrófilos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucósidos; laurilmacrogolglicéridos; éteres alquílicos de polioxialquileno tales como éteres alquílicos de polietilenglicol; alquilfenoles de polioxialquileno tales como alquilfenoles de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilenalquilfenoles de tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolglicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilensorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano; productos de transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles; polioxietilenesteroles, derivados, y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de los mismos; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano y productos de

transesterificación hidrófilos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados. El poliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol, o un sacárido.

Otros tensioactivos no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitación, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, gliceriltrioleato de PEG-25, dioleato de PEG-32, gliceril-laurato de PEG-20, gliceril-laurato de PEG-30, gliceril-estearato de PEG-20, gliceril-oleato de PEG-20, gliceril-oleato de PEG-30, gliceril-laurato de PEG-30, gliceril-laurato de PEG-40, aceite de semilla de palma con PEG-40, aceite de ricino hidrogenado con PEG-50, aceite de ricino con PEG-40, aceite de ricino con PEG-35, aceite de ricino con PEG-60, aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, aceite de ricino hidrogenado con PEG-60, aceite de maíz con PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato con PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato con PEG-8, laurato de poligliceril-10, colesterol con PEG-30, fitoesterol con PEG-25, esterol de soja con PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitano con PEG-40, laurato de sorbitano con PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, lauril éter de POE-9, lauril éter de POE-23, oleil éter de POE-10, oleil éter de POE-20, estearil éster de

POE-20, succinato de tocoferil-PEG-100, colesterol con PEG-24, poligliceril-10-oleato, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, series de nonilfenol con PEG 10-100, series de octilfenol con PEG 15-100 y poloxámeros.

Tensioactivos lipófilos adecuados incluyen, a modo de ejemplo solo: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolsorbitano; esteroles y derivados de esterol; esteroles polioxietilados y derivados de esterol; éteres de alquilo de polietilenglicol; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono- y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroles; vitaminas liposolubles/derivados de vitamina; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, tensioactivos lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófobos de un poliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

En una realización, la composición puede incluir un solubilizante para garantizar la buena solubilización y/o

disolución del compuesto de la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto de la presente invención. Esto puede ser especialmente importante para las composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También puede añadirse un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como tensioactivos, o para mantener la composición como una disolución o dispersión estable u homogénea.

Ejemplos de solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, alcohol isopropílico, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodioles e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutol, dimetilisosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tales como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofurol) o metoxi-PEG; amidas y otros compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ε-caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, trietilcitrato, oleato de etilo,

caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ε-caprolactona e isómeros de los mismos, δ-valerolactona e isómeros de los mismos, β-butirolactona e isómeros de los mismos; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisosorbida, N-metilpirrolidonas, monooctanoína, éter monoetílico de dietilenglicol, y agua. En diversas realizaciones, un solubilizante que comprende mono-y di-ésteres de poliglicol de ácido 12-hidroxiesteárico y aproximadamente 30 % de polietilenglicol libre (disponible como Solutol HS 15) se usa como solubilizante.

También pueden usarse mezclas de solubilizantes. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofurol, transcutol, propilenglicol y dimetilisosorbida. Solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofurol y propilenglicol.

La cantidad de solubilizante que puede incluirse no se limita particularmente. La cantidad de un solubilizante dado puede limitarse a una cantidad bioaceptable, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En algunas circunstancias puede ser ventajoso incluir cantidades

de solubilizantes muy superiores a cantidades bioaceptables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, eliminándose el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un sujeto usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Así, si está presente, el solubilizante puede estar en una relación de peso del 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, o hasta aproximadamente el 200 % en peso, basado en el peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también pueden usarse cantidades muy pequeñas de solubilizante, tales como el 5 %, 2 %, 1 % o incluso menos. Normalmente, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 100 %, más normalmente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso.

La composición puede incluir adicionalmente uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, antiadherentes, antiespumantes, agentes de tamponamiento, polímeros, antioxidantes, conservantes, quelantes, moduladores de la viscosidad, tonificantes, aromas, colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes, cargas, plastificantes, lubricantes, y mezclas de los mismos.

Además, un ácido o una base pueden incorporarse en la composición para facilitar el procesamiento, para potenciar la estabilidad, o por otros motivos. Ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido potásico,

hidróxido sódico, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropiletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También son adecuadas bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico, y similares. También pueden usarse sales de ácidos polipróticos tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, e hidrogenofosfato de sodio. Cuando la base es una sal, los cationes pueden ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, y similares. Ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

Ácidos adecuados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos inorgánicos

adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

Composiciones farmacéuticas para inyección. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Componentes y cantidades de agentes en las composiciones son como se describen en el presente documento.

Las formas en las que las novedosas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración mediante inyección incluyen suspensiones acuosas o de aceite, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, además de elixires, manitol, dextrosa, o una disolución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

Las disoluciones acuosas en solución salina también se

usan convencionalmente para inyección. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, para el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

Disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la presente invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos otros componentes como se ha enumerado anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, ciertos procedimientos de preparación deseables son técnicas de secado a vacío y liofilización que dan un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de una disolución previamente esterilizada por filtración de la misma.

Composiciones farmacéuticas para administración tópica

(por ejemplo, transdérmica). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración transdérmica que contiene un compuesto de la presente invención y al menos un excipiente farmacéutico adecuado para administración transdérmica.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas o líquidas adecuadas para administración local o tópica, tales como geles, gelatinas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, suspensiones, pomadas, disoluciones, aceites, pastas, supositorios, esprays, emulsiones, soluciones salinas, disoluciones basadas en sulfóxido de dimetilo (DMSO). En general, los vehículos con mayores densidades pueden proporcionar un área con una exposición prolongada a los principios activos. A diferencia, una formulación en disolución puede proporcionar exposición más inmediata del principio activo al área elegida.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel adecuados, que son compuestos que permiten la elevada penetración de, o ayuda en la administración de, moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Hay muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas para aquellos cualificados en la materia de la formulación tópica. Ejemplos de tales vehículos y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo,

ácido oleico), tensioactivos (por ejemplo, miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanoles, agua, carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Otra formulación a modo de ejemplo para su uso en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas, tanto con como sin otro agente. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocido en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsada o a demanda de agentes farmacéuticos.

Composiciones farmacéuticas para inhalación. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. El líquido o composiciones sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe arriba. Preferentemente, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Composiciones en disolventes

preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse por uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial, o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasalmente, de dispositivos que administran la formulación en un modo apropiado.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar trastornos oftálmicos. La composición se formula para administración ocular y contiene una cantidad eficaz de uno o más polimorfos de la presente invención y un excipiente farmacéutico adecuado para administración ocular. Composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración ocular pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como gotas o esprays, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un principio activo en una disolución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Pueden prepararse colirios disolviendo el principio activo en una disolución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, disolución de tamponamiento, etc., o combinando composiciones en polvo para disolverse antes de uso. Pueden elegirse otros vehículos, como se conoce en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a: solución salina equilibrada, solución salina, poliéteres solubles en agua tales como

polietilenglicol, polivinilos tales como poli(alcohol vinílico) y povidona, derivados de celulosa tales como metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de petróleo tales como aceite mineral y vaselina filante, grasas animales tales como lanolina, polímeros de ácido acrílico tales como gel de carboxipolimetileno, grasas vegetales tales como aceite de cacahuete y polisacáridos tales como dextranos, y glucosaminoglicanos tales como hialuronato de sodio. Si se desea, pueden añadirse los aditivos generalmente usados en los colirios. Tales aditivos incluyen agentes isotonizantes (por ejemplo, cloruro sódico, etc.), agente tampón (por ejemplo, ácido bórico, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, etc.), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, etc.), espesantes (por ejemplo, sacárido tal como lactosa, manitol, maltosa, etc.; por ejemplo, ácido hialurónico o su sal tal como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio, etc.; por ejemplo, mucopolisacárido tal como sulfato de condroitina, etc.; por ejemplo, poliacrilato de sodio, polímero de carboxivinilo, poliacrilato reticulado, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos para aquellos expertos en la materia).

Otras composiciones farmacéuticas. También pueden prepararse composiciones farmacéuticas a partir de composiciones descritas en el presente documento y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural o intraespinal. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas son muy conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, véanse, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt y Taylor, eds., *Principles of Drug Action,* tercera edición, Churchill Livingston, Nueva York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology,* novena edición, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* decimal edición, McGraw Hill, 2001; *Remingtons Pharmaceutical Sciences,* 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia,* trigésima segunda edición (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999); todas las cuales se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

La administración de los polimorfos o composición farmacéutica de la presente invención puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita la administración de los polimorfos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante administración local por catéter o prótesis endovascular o mediante inhalación.

También pueden administrarse polimorfos intraadiposamente o intratecalmente.

La cantidad del compuesto administrada dependerá del mamífero que está tratándose, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto ascendería a aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior de dicho intervalo pueden ser superiores al adecuado, mientras que en otros casos todavía pueden emplearse dosis mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una dosis única. Normalmente, tal administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, pueden usarse otras vías según convenga. Una dosis única de un compuesto de la invención también puede usarse para tratamiento de una afección aguda.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. La dosificación puede ser

aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, o superior a seis veces al día. La dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses, o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene mientras que sea necesaria. En diversas realizaciones, la administración es una vez a la semana.

La administración de los agentes de la invención puede continuar mientras que sea necesaria. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 ó 28 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra crónicamente continuamente, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede administrarse en tanto dosis individuales como múltiples por cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, que incluyen vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección

intra-arterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parenteralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, por vía oral, tópicamente, o como un inhalante.

Las composiciones de la invención también pueden administrarse mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una prótesis endovascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Un procedimiento tal de administración puede, por ejemplo, ayudar en la prevención o mejora de reestenosis tras procedimientos tales como angioplastia con globo. Sin desear quedar ligado por teoría, los polimorfos de la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y proliferación de células de músculo liso en la pared arterial que contribuyen a reestenosis. Un compuesto de la invención puede administrarse, por ejemplo, por administración local de las varas de una prótesis endovascular, de un injerto de prótesis endovascular, de injertos, o de la cubierta o vaina de una prótesis endovascular. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se mezcla con una matriz. Una matriz tal puede ser una matriz polimérica, y puede servir para unir el compuesto con la prótesis endovascular. Matrices poliméricas adecuadas para tal uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres basados en lactona tales como polilactida, policaprolactona-glicolida, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli(éter-ésteres) (por ejemplo PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli(etileno-acetato de vinilo), polímeros o copolímeros basados en acrilato (por ejemplo,

poli(metilmetacrilato de hidroxietilo), polivinilpirrolidinona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Matrices adecuadas pueden ser no degradables o pueden degradarse con el tiempo, liberando el compuesto o compuestos. Los polimorfos de la invención pueden aplicarse a la superficie de la prótesis endovascular por diversos procedimientos tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento por cepillo. Los polimorfos pueden aplicarse en un disolvente y puede dejarse que el disolvente se evapore, formando así una capa de compuesto sobre la prótesis endovascular. Alternativamente, el compuesto puede localizarse en el cuerpo de la prótesis endovascular o injerto, por ejemplo en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto difunde fuera del cuerpo de la prótesis endovascular para contactar la pared arterial. Tales prótesis endovasculares pueden prepararse sumergiendo una prótesis endovascular fabricada para contener tales microporos o microcanales en una disolución del compuesto de la invención en un disolvente adecuado, seguido de la evaporación del disolvente. El fármaco en exceso sobre la superficie de la prótesis endovascular puede eliminarse mediante un breve lavado de disolvente adicional. En todavía otras realizaciones, los polimorfos de la invención pueden ligarse covalentemente a una prótesis endovascular o injerto. Puede usarse un ligador covalente que se degrada *in vivo*, conduciendo a la liberación del compuesto de la invención.

Puede usarse cualquier enlace bio-lábil para un fin tal, tal como enlaces éster, amida o anhídrido. Los polimorfos de la invención pueden administrarse adicionalmente intravascularmente desde un globo usado durante angioplastia. La administración extravascular de los polimorfos mediante pericardios o mediante la administración adventicia de formulaciones de la invención también puede realizarse para reducir reestenosis.

Una variedad de dispositivos de prótesis endovascular que puede usarse como se ha descrito se desvelan, por ejemplo, en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan por este documento por referencia: la patente de EE.UU. nº 5451233; la patente de EE.UU. nº 5040548; la patente de EE.UU. nº 5061273; la patente de EE.UU. nº 5496346; la patente de EE.UU. nº 5292331; la patente de EE.UU. nº 5674278; la patente de EE.UU. nº 3657744; la patente de EE.UU. nº 4739762; la patente de EE.UU. nº 5195984; la patente de EE.UU. nº 5292331; la patente de EE.UU. nº 5674278; la patente de EE.UU. nº 5879382; la patente de EE.UU. nº 6344053.

Los polimorfos de la invención pueden administrarse en dosificaciones. Se sabe en la técnica que, debido a la variabilidad interindividual en la farmacocinética de compuestos, la individualización de pautas de dosificación es necesaria para terapia óptima. La dosificación para un compuesto de la invención puede encontrarse por experimentación rutinaria en vista de la presente divulgación.

La invención también proporciona kits. Los kits incluyen un compuesto o polimorfos de la presente invención como se describe en el presente documento, en envase adecuado, y material escrito que puede incluir instrucciones para su uso, discusión de estudios clínicos, listado de efectos secundarios, y similares. Tales kits también pueden incluir información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales de prospecto, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de éstos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones de fármacos u otra información útil para el personal sanitario. Tal información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que implican modelos y estudios *in vivo* basados en ensayos clínicos humanos. El kit puede contener adicionalmente otro agente. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan como composiciones separadas en recipientes separados dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención y el agente se proporcionan como una única composición dentro de un recipiente en el kit. Envase adecuado y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, vaso medidor para preparaciones líquidas, envoltura de aluminio para minimizar la exposición al aire, y similares) se conocen en la técnica y pueden incluirse en el kit. Los kits descritos en el presente documento pueden proporcionarse, comercializarse y/o

promoverse al personal sanitario que incluye médicos, enfermedad, farmacéuticos, oficiales de formulación, y similares. En algunas realizaciones, los kits también pueden comercializarse directamente al consumidor.

Los polimorfos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que esté tratándose. Por tanto, en algunas realizaciones, los polimorfos de la invención se co-administrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usa en terapia de combinación, los polimorfos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en el que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención puede administrarse justo seguido de y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separada, un compuesto de la presente

invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse algunos minutos separados, o algunas horas separadas, o algunos días separados.

IV. PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

La invención también proporciona procedimientos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar condiciones de enfermedad, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades asociadas al mal funcionamiento de mTOR o uno o más tipos de PI3 cinasa.

Los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno de inflamación, que incluye enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limita a, encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAA), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, celiaquía, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono (SOM), neuritis óptica,

tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de resorción ósea y trombosis.

En algunas realizaciones, el procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención que inhiben selectivamente mTOR con respecto a todos los otros tipos de cinasas. Tal inhibición selectiva puede ser ventajosa para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva puede inhibir respuestas inflamatorias asociadas a enfermedades inflamatorias, enfermedad autoinmunitaria o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseable que incluye, pero no se limita a, asma, enfisema, alergia, dermatitis, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, o enfermedad de injerto frente a huésped. La inhibición selectiva de mTOR puede proporcionar adicionalmente una reducción en la respuesta inmunitaria inflamatoria o no deseable sin una reducción concomitante en la capacidad para reducir una

infección bacteriana, viral y/o fúngica. La inhibición selectiva de ambos mTOR C1/C2 puede ser ventajosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto a un mayor grado que el que se proporcionaría por inhibidores que inhiben selectivamente mTOR C1 o mTOR C2 solos. En un aspecto, uno o más de los procedimientos objeto son eficaces en reducir la producción de anticuerpos específicos para antígeno *in vivo* aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más. En otro aspecto, uno o más de los procedimientos objeto son eficaces en reducir la producción de IgG3 y/o IgGM específicas para antígeno *in vivo* aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o aproximadamente 1000 veces o más.

En un aspecto, uno o más de los procedimientos objeto son eficaces en mejorar síntomas asociados a artritis reumatoide que incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la hinchazón de articulaciones, una reducción en los niveles de anticolágeno en suero y/o una reducción en la patología de articulaciones tal como resorción ósea, lesión de cartílago, paño y/o inflamación. En otro aspecto, los procedimientos objeto son eficaces en reducir la inflamación de tobillo al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o aproximadamente del 75 % al 90 %. En otro aspecto, los procedimientos objeto son eficaces en reducir la inflamación de rodilla al menos aproximadamente el 2 %, 5 %,

10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o aproximadamente del 75 % al 90 % o más. En otro aspecto adicional, los procedimientos objeto son eficaces en reducir los niveles de anti-colágeno tipo II en suero al menos aproximadamente el 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, o aproximadamente el 90 % o más. En otro aspecto, los procedimientos objeto son eficaces en reducir las puntuaciones de histopatología de tobillo aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más. En otro aspecto adicional, los procedimientos objeto son eficaces en reducir las puntuaciones de histopatología de rodilla aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, cavidad pleural, tubos bronquiales, tráquea, vías respiratorias superiores, o los nervios y músculo para respirar. Por ejemplo, se proporcionan procedimientos para tratar enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un extenso término para un grupo de enfermedades de las vías respiratorias que se caracterizan por obstrucción o limitación del flujo de aire. Condiciones incluidas en este extenso término son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de asma. Por tanto, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de endotoxemia y septicemia. En una realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de artritis reumatoide (AR). En otra realización más, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se usan para el tratamiento de dermatitis de contacto o atópica. La dermatitis de contacto incluye dermatitis irritante, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria de contacto, dermatitis tipo contacto sistémico y similares. La dermatitis irritante puede producirse cuando se usa demasiado de una sustancia sobre la piel cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, algunas veces llamada eccema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad atópica de la piel.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidad oral y

orofaríngea, vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, mama, cervical, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, SNC, SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, dicho procedimiento es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tal como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular senil, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y ovario, cáncer de mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sal, éster, profármaco, solvato,

hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, según los procedimientos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados que tienen psoriasis; reestenosis; aterosclerosis; HPB; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, que incluye tumores epiteliales de ovario tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino tal como adenocarcinoma en el cuello epitelial uterino que incluye carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático tal como carcinoma epitelioide en el tejido ductal pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga tal como un carcinoma de células transitorias en vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transitorias), tumores en las células uroteliales que revisten la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma

múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (SMD); cáncer de huesos; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNO), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que algunas veces se desarrolla en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que empieza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA tal como linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma inmunoblástico de linfocitos B y linfoma de células no escindidas pequeñas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus que incluyen virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano del tipo 1 (VLHT-1) y leucemia/linfoma de linfocitos T adultos; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwanoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) que incluye neurofibromas y schwanomas, citoma fibroso maligno,

histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor mülleriano mixto maligno; cáncer de la cavidad bucal y orofaríngea tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores gástricos del estroma y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinativas (TCG), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, según los procedimientos de la presente invención, incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados que tienen afecciones que incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico, adenocarcinoma, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer anal, angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma), gammapatía monoclonal benigna, cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de la mama, carcinoma papilar de la mama, cáncer de mama, carcinoma medular de la mama), cáncer cerebral (por ejemplo, meningioma; glioma, por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer bronquial, cáncer

de cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma cervical), coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal), carcinoma epitelial, ependimoma, endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple), cáncer de endometrio, cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma del esófago, adenocarinoma de Barrett), sarcoma de Ewing, hipereosinofilia familiar, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas orales (CCEO)), enfermedad de la cadena pesada (por ejemplo, enfermedad de la cadena alfa, enfermedad de la cadena gamma, enfermedad de la cadena mu), hemangioblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatorios, amiloidosis inmunocítica, cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), adenocarcinoma del pulmón), leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), que incluye LLA de linaje B y LLA de linaje T, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP) y macroglobulinemia de Waldenstrom (MW); linfomas de linfocitos T periféricos (LLTP), leucemia/linfoma de

linfocitos T adultos (LTA), linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT), leucemia linfocítica granular grande (LLGG), enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Stemberg; leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM)), leiomiosarcoma (LMS), mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica), mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD), mesotelioma, trastorno mieloproliferativo (SMD) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnogénica (MMA) también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrófila crónica (LNC), síndrome hipereosinófilo (SHE), neuroblastoma, neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwanomatosis), cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNE-GEP), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), enfermedad de Paget de la vulva, enfermedad de Paget del pene, adenocarcinoma papilar, cáncer pancreático (por ejemplo, andenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)), pinealoma, tumor neuroectodérmico primitivo (TNP), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), rabdomiosarcoma, retinoblastoma, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de

piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (CCB)), cáncer del intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice), sarcoma de tejido blando (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma), carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de la tiroides, carcinoma tiroideo papilar (CTP), cáncer de tiroides medular) y macroglobulinemia de Waldenström.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar acné.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de arteriosclerosis, que incluye aterosclerosis. La arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de arterias medias o grandes. La aterosclerosis es un endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente

documento pueden usarse para el tratamiento de glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmune primaria o secundaria caracterizada por inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática, o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Hay muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, virales o parasíticos), autoinmunes o paraneoplásicas.

Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomielitis aguda diseminada (EMAD), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAA), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, celiaquía, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveoretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis,

colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciítis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de rinitis alérgica perenne, mesenteritis, peritonitis, acrodermatitis, angiodermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eccema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alergia de la piel, reacción/anafilaxis alérgica grave, granulomatosis alérgica, granulomatosis de Wegener, conjuntivitis alérgica, coriorretinitis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis infecciosa, queratoconjuntivitis, oftalmia neonatal, tracoma, uveítis, inflamación ocular, blefaroconjuntivitis, mastitis, gingivitis, pericoronitis, faringitis, rinofaringitis, sialadenitis, inflamación del sistema musculoesquelético, enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Behcet, bursitis, condrocalcinosis, dactilitis, síndrome de Felty, gota, artritis infecciosa, enfermedad de Lyme, osteoartritis

inflamatoria, periartritis, síndrome de Reiter, infección por el virus del río Ross, síndrome disneico agudo, bronquitis aguda, sinusitis aguda, rinitis alérgica, asma, asma resistente al tratamiento grave, faringitis, pleuritis, rinofaringitis, rinitis alérgica estacional, sinusitis, estado asmático, traqueobronquitis, rinitis, serositis, meningitis, neuromielitis óptica, infección por el virus de la poliomielitis, síndrome de Alport, balanitis, epididimitis, epidídimo-orquitis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis, nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), orquitis, parametritis, enfermedad inflamatoria pélvica, prostatitis, pielitis, pielocistitis, pielonefritis, granulomatosis de Wegener, hiperuricemia, aortitis, arteritis, quilopericarditis, síndrome de Dressler, endarteritis, endocarditis, arteritis temporal extracraneal, arteritis asociada al VIH, arteritis temporal intracraneal, enfermedad de Kawasaki, linfangioflebitis, enfermedad de Mondor, periarteritis o pericarditis.

En otros aspectos, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de hepatitis autoinmune, yeyunitis, mesenteritis, mucositis, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis no viral, pancreatitis autoinmune, perihepatitis, peritonitis, pouchitis, proctitis, colitis pseudomembranosa, rectosigmoiditis, salpingoperitonitis, sigmoiditis, esteatohepatitis, colitis ulcerosa, síndrome de Churg-Strauss, proctitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, inflamación gastrointestinal, enterocolitis aguda, anusitis, necrosis de Balser, colecistitis, colitis,

enfermedad de Crohn, diverticulitis, enteritis, enterocolitis, enterohepatitis, esofagitis eosinófila, esofagitis, gastritis, enteritis hemorrágica, hepatitis, infección por el virus de la hepatitis, hepatocolangitis, gastritis hipertrófica, ileítis, ileocecitis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, lupus (cutáneo/sistémico/nefritis), SIDA, agammaglobulinemia, complejo relacionado con el SIDA, enfermedad de Bruton, síndrome de Chediak-Higashi, inmunodeficiencia variable común, síndrome de DiGeorge, disgammaglobulinemia, deficiencia de inmunoglobulina, síndrome de Job, síndrome de Nezelof, trastorno bactericida de fagocitos, síndrome de Wiskott-Aldrich, asplenia, elefantiasis, hiperesplenismo, enfermedad de Kawasaki, linfadenopatía, linfedema, linfocele, síndrome de Nonne-Milroy-Meige, enfermedad del bazo, esplenomegalia, timoma, enfermedad del timo, perivasculitis, flebitis, pleuropericarditis, poliarteritis nodosa, vasculitis, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tromboangeítis, tromboangeítis obliterante, tromboendocarditis, tromboflebitis, o EPOC.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de

afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, reestenosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de alteración de la función de un leucocito o alteración de una función de un osteoclasto. El procedimiento incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una función que altera la cantidad de un compuesto de la invención.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan procedimientos para tratar enfermedad oftálmica administrando uno o más de los compuestos objeto o composiciones farmacéuticas al ojo de un sujeto.

Se proporcionan adicionalmente procedimientos para administrar los compuestos de la presente invención mediante colirio, inyección intraocular, inyección intravítrea, tópicamente, o mediante el uso de un dispositivo de elución de fármacos, microcápsula, implante o dispositivo microfluídico. En algunos casos, los compuestos de la presente invención se administran con un vehículo o excipiente que aumenta la penetrancia intraocular del compuesto tal como una emulsión de aceite y agua con partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial.

La invención proporciona además procedimientos de modulación de la actividad de cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de la cinasa. Modular

puede ser inhibir o activar la actividad de cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en una disolución poniendo en contacto dicha disolución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicha disolución. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la

actividad de cinasa en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de cinasa en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de cinasa en dicho ser humano. En algunas realizaciones, el % de la actividad de cinasa después de poner en contacto una cinasa con un compuesto de la invención es inferior al 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 90, 95 o al 99 % de la actividad de cinasa en ausencia de dicha etapa de puesta en contacto.

En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la invención inhiben selectivamente tanto la actividad de mTor con un valor de CI_{50} de aproximadamente 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 100 pM, 10 pM o incluso 1 pM, o menos como se determina en un ensayo de cinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, uno o más compuestos o polimorfos de la invención inhiben la fosforilación de Akt (S473) y Akt (T308) más eficazmente que la rapamicina cuando se prueban a una concentración molar comparable en un ensayo de cinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, uno o más polimorfos o compuestos de la invención compiten con ATP por unirse al sitio de unión de ATP sobre mTorC1 y/o mTorC2.

V. TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

La presente invención también proporciona procedimientos para terapias de combinación en las que un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos que se solapan de enzimas diana, se usan en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, tal terapia incluye, pero no se limita a, la combinación del compuesto objeto con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

En un aspecto, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentar eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Tal combinación puede reducir el efecto no deseado de alto nivel de IgE asociado al uso de uno o más inhibidores, si se produce tal efecto. Esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios (TAII) tales como artritis reumatoide. Adicionalmente, la administración de inhibidores de la presente invención en combinación con inhibidores de PI3Kα, PI3Kδ o PI3Kδ/γ también puede presentar sinergia mediante la inhibición potenciada de la ruta de PI3K.

Los agentes que inhiben la producción de IgE se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de

TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de TORC1, inhibidores de TORC2, y cualquier otro compuesto que inhiba mTORC1 y mTORC2. Los agentes que inhiben la actividad de IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como, por ejemplo, Omalizumab y TNX-901.

Para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, los compuestos objeto o composiciones farmacéuticas pueden usarse en combinación con fármacos comúnmente prescritos que incluyen, pero no se limitan a, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® y Rebif®. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos objeto o composiciones farmacéuticas pueden administrarse en combinación con fármacos comúnmente prescritos que incluyen, pero no se limitan a, Xolair®, Advair®, Singulair® y Spiriva®.

Los compuestos de la invención pueden formularse o administrarse conjuntamente con otros agentes que actúan aliviando los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomielitis, asma, y las otras enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Se usan corticosteroides para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. El fármaco más comúnmente prescrito de este tipo es prednisona. La cloroquina (Aralen) o hidroxicloroquina (Plaquenil) pueden también ser muy útiles en algunos

individuos con lupus. Se recetan casi siempre para síntomas de la piel y articulaciones de lupus. Azatioprina (Imuran) y ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, por ejemplo metotrexato y ciclosporina, se usan para controlar los síntomas de lupus. Los anticoagulantes se emplean para prevenir que la sangre coagule rápidamente. Oscilan de aspirina a dosis muy baja que previene que se peguen las plaquetas a heparina/coumadina. Otros compuestos usados en el tratamiento de lupus incluyen belimumab (Benlysta®).

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antineoplásico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico bioterapéutico). Muchos quimioterapéuticos son presentemente conocidos en la técnica y pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención. También pueden usarse otras terapias contra el cáncer en combinación con los compuestos de la invención e incluyen, pero no se limitan a, cirugía y tratamientos quirúrgicos, y radioterapia.

En algunas realizaciones, el quimioterapéutico está seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento,

inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas de no péptido tales como Gleevec (mesilato de imatinib), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib) y adriamicina, además de un huésped de agentes quimioterapéuticos. Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina,

marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-suprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcino; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers

Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Como acondicionadores de células quimioterapéuticos adecuados también se incluyen agentes anti-hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). Si se desea, los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención pueden usarse en combinación con fármacos antineoplásicos comúnmente recetados tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidax®, Taxotere® y Velcade®.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno y megestrol), agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina y leuprolida), antiandrógenos (por ejemplo,

flutamida y bicalutamida), terapias fotodinámicas (por ejemplo, vertoporfina (BPD-MA), ftalocianina, fotosensibilizador Pc4 y demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)), mostazas de nitrógeno (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, estramustina y melfalan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano y treosulfano), triazenos (por ejemplo, dacarbazina, temozolomida), compuestos que contienen platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (por ejemplo, paclitaxel o un equivalente de paclitaxel tal como paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (Abraxane), paclitaxel unido a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin), paclitaxel unido a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX), el profármaco activado por tumor (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 unido a tres moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel unido a péptido que reconoce erbB2 EC-1) y paclitaxel conjugado con glucosa, por ejemplo, 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato; docetaxel, taxol), epipodofilinas (por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, topotecan, 9-aminocamptotecina, camptoirinotecan, irinotecan, crisnatol, mitomicina C), antimetabolitos, inhibidores de DHFR (por ejemplo, metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato, edatrexato), inhibidores de IMP deshidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina y EICAR),

inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiurea y deferoxamina), análogos de uracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina, doxifluridina, ratitrexed, tegafur-uracilo, capecitabina), análogos de citosina (por ejemplo, citarabina (ara C), citosina arabinósido y fludarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina y tioguanina), análogos de vitamina D3 (por ejemplo, EB 1089, CB 1093 y KH 1060), inhibidores de isoprenilación (por ejemplo, lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (por ejemplo, ión 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, estaurosporina), actinomicina (por ejemplo, actinomicina D, dactinomicina), bleomicina (por ejemplo, bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina), antraciclina (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, doxorubicina liposómica PEGilada, idarubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, mitoxantrona), inhibidores de MDR (por ejemplo, verapamilo), inhibidores de ATPasa de Ca2+ (por ejemplo, tapsigargina), imatinib, talidomida, lenalidomida, inhibidores de tirosina cinasas (por ejemplo, axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTINTM, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®),

cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 y/o XL228), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib (Velcade)), inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Norvartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) y OSI-027 (OSI)), oblimersen, gemcitabina, carminomicina, leucovorina, pemetrexed, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbizina, prednisolona, dexametasona, campatecina, plicamicina, asparaginasa, aminopterina, metopterina, porfiromicina, melfalan, leurosidina, leurosina, clorambucilo, trabectedina, procarbazina, discodermolida, carminomicina, aminopterina y hexametilmelamina.

Agentes bioterapéuticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, interferones, citocinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral, interferón α, interferón γ), vacunas, factores de crecimiento hepatopoyéticos, seroterapia monoclonal, inmunoestimulantes y/o agentes inmunoduladores (por ejemplo, IL-1, 2, 4, 6 ó 12), factores de crecimiento

celular inmunitario (por ejemplo, GM-CSF) y anticuerpos (por ejemplo, Herceptin (trastuzumab), T-DM1, AVASTIN (bevacizumab), ERBITUX (cetuximab), Vectibix (panitumumab), Rituxan (rituximab), Bexxar (tositumomab)).

La presente invención se refiere además a un procedimiento para usar los compuestos o composición farmacéutica en combinación con radioterapia en inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe en el presente documento.

La radioterapia puede administrarse mediante uno de varios procedimientos, o una combinación de procedimientos que incluyen, sin limitación, terapia con haces externos, radioterapia interna, radiación del implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiterapia", como se usa en el presente documento, se refiere a radioterapia administrada por un material radiactivo espacialmente confinado insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. Está previsto que el término incluya sin limitación exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Fuentes de radiación

adecuadas para su uso como un acondicionador de células de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma, u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquier disolución de radionúclido(s), por ejemplo, una disolución de I-125 o I-131, o puede producirse un fluido radiactivo usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el (los) radionúclido(s) puede(n) encarnarse en un gel o microesferas radiactivas.

Sin quedar limitado por teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden convertir células anormales en más sensibles al tratamiento con radiación para los fines de destrucción y/o inhibición del crecimiento de tales células. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a un procedimiento para sensibilizar células anormales en un mamífero a tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad que es eficaz en sensibilizar células anormales a tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este procedimiento puede determinarse según los medios para determinar las cantidades eficaces de tales compuestos

descritos en el presente documento.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse conjuntamente con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), documento WO 96/27583 (publicado el 7 marzo de 1996), solicitud de patente europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea n° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicado el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicado el 28 de

julio de 1999), documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña n° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos n° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan en el presente documento en sus totalidades por referencia. Inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad que inhiba MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

La invención también se refiere a un procedimiento de y a una composición farmacéutica de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente

aceptable del mismo, o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Ejemplos para su uso en aplicaciones de enfermedad cardiovascular son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador tisular del plasminógeno (TPA) y complejo de activador de plasminógeno anisoilado-estreptocinasa (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidrogel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono del vaso, función, arteriosclerosis, y la respuesta de curación a lesión del vaso u órgano después de la intervención. También pueden incluirse antibióticos en combinaciones o recubrimientos comprendidos por la invención. Además, puede usarse un recubrimiento para efectuar la administración terapéutica focalmente dentro de la pared del vaso. Por incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará tras el hinchamiento del polímero.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse o administrarse conjuntamente con barreras líquidas o sólidas al tejido también conocidas como lubricantes. Ejemplos de barreras al tejido incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglucanos, Seprafilm, Interceed y ácido hialurónico.

Los medicamentos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado útilmente administrado por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginosas, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas,

por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la materia que, cuando corresponda, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos a modo de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes como se ha descrito anteriormente, radioterapia, antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de hormonas corticosuprarrenales, insulina, agentes hipoglucémicos orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y la renovación de hueso: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas o

antagonistas de receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor e inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquina y antagonistas de bradiquina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 inducible, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que median en interacciones que participan en respuestas inmunitarias humorales y celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β-adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de los canales de sodio, agonistas de receptores de opioides, bloqueantes de los canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrieno.

Agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal de agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de isquemia miocárdica, agentes antihipertensores, inhibidores de la

enzima conversora de angiotensina, antagonistas de receptores β-adrenérgicos, agentes para el tratamiento de hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para el control de acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en síndrome del intestino irritable, agentes usados para diarrea, agentes usados para estreñimiento, agentes usados para enfermedad inflamatoria del intestino, agentes usados para enfermedad biliar, agentes usados para enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos usados para tratar infecciones protozoicas, fármacos usados para tratar malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis, y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y agentes para infecciones de las vías urinarias, penicilinas, cefalosporinas, y otros antibióticos beta-lactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium,* y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales que incluyen agentes no retrovirales y agentes antirretrovirales.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto objeto incluyen, pero no se

limitan a, anticuerpos anti-tirosina cinasa de receptor (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti-CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes, se contemplan mediante los procedimientos en el presente documento. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos formadores de sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

Otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto objeto pueden encontrarse en Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, décima edición, editada por Hardman, Limbird y Gilman, o el vademécum, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con los agentes desvelados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que esté tratándose. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con el segundo agente simultáneamente o por

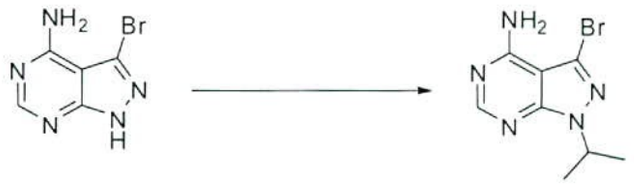
separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en el que los agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención puede administrarse justo seguido de y cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separado, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse algunos minutos separados, o algunas horas separadas, o algunos días separados.

EJEMPLOS

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparación de tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos

o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diaestereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diaestereómeros individuales mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Ejemplo 1



1 2

Se suspendieron 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1) (21,4 g, 0,1 moles) y carbonato de potasio (27,64 g, 0,2 moles, 2 eq) en DMF anhidra (110 ml) y se agitaron a 60 °C durante 0,5 h. A esta mezcla se añadió bromuro de isopropilo (9,9 ml, 0,105 moles, 1,05 eq) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 h adicionales y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, la torta se lavó con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de isopropilo (100 ml/400 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se aclararon con acetato de isopropilo (50 ml x 3). El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto (23,4 g, rendimiento del 91,4 %) como un sólido amarillo. El producto obtenido se suspendió en metanol (25 ml) y se agitó durante 1 h. El

sólido se recogió por filtración, se aclaró con metanol (4 ml) y se secó a vacío proporcionando el producto deseado 2 (18,8 g, rendimiento del 73,4 %) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,23 (s, 1H, pirimidina), 5,00 (m, 1H, iPr), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H, iPr); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 157,3, 156,4, 152,9, 116,6, 99,4, 48,7, 21,6.

Ejemplo 2



3 4

A una disolución con agitación de 2-amino-4-bromofenol (3) (59,6 g, 0,317 moles) en metanol (600 ml) a temperatura ambiente se añadió cuidadosamente en porciones bromocianuro sólido (40,3 g, 0,38 moles, 1,2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 6 h. (Nota: el bromocianuro es muy tóxico, el reactivo y la reacción deben manipularse cuidadosamente en la campana extractora). La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y el valor de pH se ajustó a 7-8. La mezcla se concentró entonces a vacío para eliminar el metanol. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto deseado 4 (65,2 g, rendimiento del 96,5 %) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,62 (s, 2H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163,7, 147,1, 145,7, 122,2, 117,7, 115,4, 110,0.

Ejemplo 3



4 5

Se disolvieron 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amina (4) (15,0 g, 70,4 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (21,5 g, 84,5 mmoles,1,2 eq) en 1,4-dioxano (150 ml). A esta mezcla se añadieron secuencialmente $PdCl_2$(dppf) (5,17 g, 6,3 mmoles, 0,09 eq) y acetato de potasio (20,71 g, 211 mmoles, 3 eq). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a llenar tres veces con argón y luego se sometió a reflujo a 110 °C durante 2 h con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y la torta se aclaró con acetato de etilo (30 ml x 2). El filtrado se mezcló con gel de sílice (50 g) y luego se concentró a vacío. El residuo se cargó sobre un tapón de gel de sílice (60 g), se eluyó con acetato de etilo/heptano (1:1, 1000 ml). El filtrado se concentró a vacío, el residuo se suspendió en heptano (50 ml) y se sometió a reflujo durante 30 min con agitación. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y entonces el sólido se recogió por filtración y se aclaró con una pequeña cantidad de heptano proporcionando el producto deseado 5 (15,66 g, rendimiento del 85,3 %) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 1,30 (s, 12H).

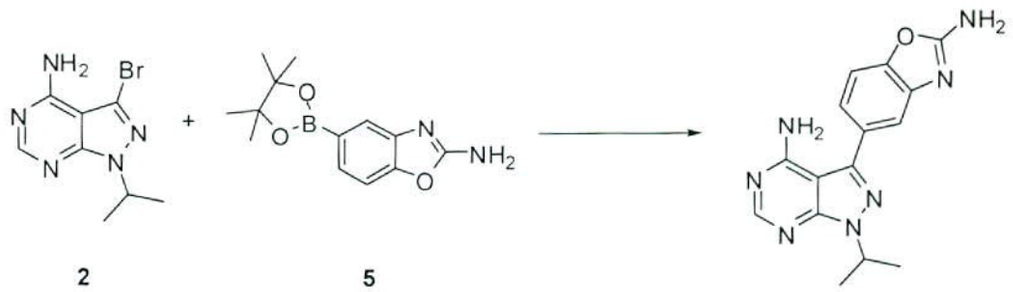
Ejemplo 3a



4 5a

El compuesto 4 (6,9 kg) se cargó a un reactor de vidrio de 100 litros a temperatura ambiente, seguido de la adición de 9,9 kg de bis(pinacolato)diboro y 69,0 kg de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón, luego se añadieron 2,4 kg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano 1:1) y 9,5 kg de acetato de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 3,5 horas a 100 °C bajo atmósfera de argón hasta que la prueba de HPLC en proceso mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse la mezcla de reacción a 25 °C, se cargó sobre un tapón de 20,6 kg de gel de sílice y se filtró. La torta de filtración se lavó con 230,0 kg de acetato de etilo. Los filtrados combinados se destilaron a vacío a aproximadamente 15 litros. Se añadió una mezcla de 38,8 kg de ácido clorhídrico concentrado y 32,5 kg de agua. La mezcla de reacción se calentó durante 2,5 horas a 80 °C hasta que la prueba de HPLC en proceso mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se filtró. El producto sólido 5a se lavó con una mezcla de 3,9 kg de ácido clorhídrico concentrado y 36,0 kg de agua, seguido de 44,2 kg de acetato de etilo y luego se secó a 50 °C durante 90 horas a vacío con una ligera infiltración de nitrógeno.

Ejemplo 4: Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (Fórmula I)

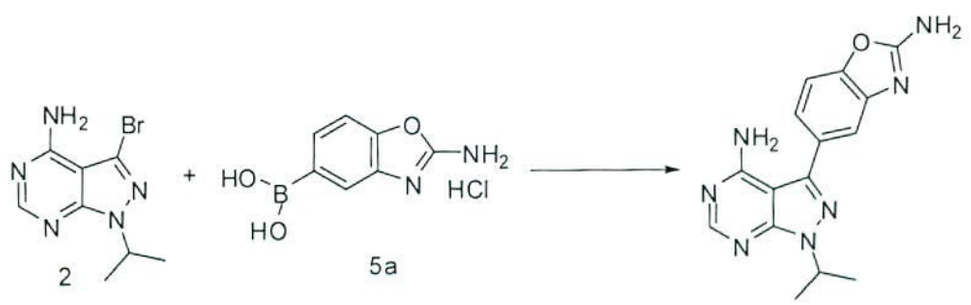


2 5

Se disolvieron 3-bromo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2) (20 g, 78,1 mmoles) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (5) (26,4 g, 102 mmoles,1,3 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (300 ml/100 ml). A esta mezcla se añadieron secuencialmente $Pd(PPh_3)_4$ (7,21 g, 6,25 mmoles, 0,08 eq) y carbonato sódico (41,4 g, 391 mmoles, 5 eq). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a llenar tres veces con argón y luego se sometió a reflujo a 110 °C durante 3 h con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de agua y acetato de etilo (500 ml/100 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). El producto en bruto así obtenido se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con acetato de etilo (50 ml) y se secó a vacío proporcionando el producto en bruto de fórmula I (20 g, rendimiento del 83 %). El producto anteriormente obtenido (20 g) se disolvió en metanol a

reflujo (1600 ml), y se añadió carbón vegetal activado (6 g, 30 % en peso/peso). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min, y luego la mezcla caliente se filtró a través de un embudo Buchner. La torta se lavó con metanol caliente (100 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron. El sólido se suspendió en acetato de etilo (300 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2) y se secó a vacío proporcionando el producto deseado de fórmula I como la forma A de polimorfo (16,27 g, rendimiento del 67,3 %). p.f.: 273,67 °C (temperatura de aparición); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (s, 1H, pirimidina), 7,56 (s, 2H, oxazol-2-amina), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ph), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H, Ph), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H, Ph), 5,08 (m, 1H, iPr) y 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 6H, iPr); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163,4, 158,1, 155,4, 153,2, 148,3, 144,4, 143,7, 128,8, 120,5, 115,0, 108,8, 97,5, 48,0 y 21,8; análisis (% calcd, % hallado para $C_{15}H_{15}N_7O$): C (58,24, 58,04), H (4,87, 4,83), N (31,70, 31,49); superior al 99 % de pureza basado en análisis de CL-EM.

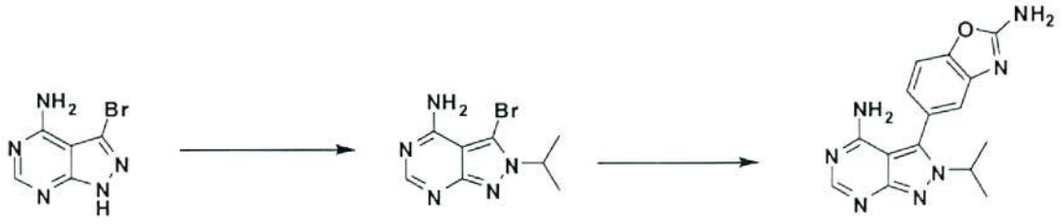
Ejemplo 4a: Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (Fórmula I)



A un reactor de vidrio de 100 litros a temperatura ambiente se cargaron el compuesto 2 (2,7 kg) y el compuesto 5a (2,8 kg). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y luego se añadieron 43,4 kg de 1,4-dioxano y 14,0 kg de agua. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón, seguido de la adición de 1,0 kg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 5,7 kg de carbonato sódico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (88 °C) durante 7,5 horas bajo atmósfera de argón hasta que la HPLC en proceso mostró la completitud de la reacción. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se destiló a vacío a aproximadamente 10 l. A esta mezcla se añadieron 60,0 kg de agua y 11,0 kg de acetato de etilo. La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora y luego se filtró. La torta húmeda se transfirió a un reactor de vidrio de 100 litros, se mezcló con 60,0 kg de agua y 11,0 kg de acetato de etilo, y se agitó a 22 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró. La torta húmeda se lavó con 8,0 kg de agua y 8,5 kg de acetato de etilo. Después de lavar, la torta húmeda se transfirió a un reactor de vidrio de 100 litros, se mezcló con 12,6 kg de acetato de etilo y se agitó a 22 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró de nuevo y se lavó con 5,7 kg de acetato de etilo. Después de secar el producto en bruto a 54 °C a vacío con una ligera infiltración de nitrógeno, se cargó (2,36 kg) a un GLCS Still de 200 gal (757,1 l). El Still se purgó con nitrógeno y se añadieron 200,0 kg de metanol. La mezcla se calentó a 60 °C. A esta mezcla se añadió una suspensión de 1,0 kg de carbono activo en 14,5 kg de metanol.

La mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 60 °C. La mezcla caliente se filtró a través de un filtro de succión de vidrio precalentado (60 °C). La torta se lavó con 70,0 kg de metanol caliente. Los filtrados combinados se destilaron a vacío a aproximadamente 10 l. Se añadieron 28,4 kg de acetato de etilo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos y se filtró. La torta húmeda se lavó con 12,7 kg de acetato de etilo. El producto deseado de fórmula I se secó a 50 °C a vacío con una ligera infiltración de nitrógeno hasta que la pérdida por secado no fuera superior al 1,0 %.

Ejemplo 5



Se suspendieron 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1) (21,4 g, 0,1 moles) y carbonato de potasio (27,64 g, 0,2 moles, 2 eq) en DMF anhidra (210 ml) y se agitó a 80 °C durante 0,5 h. A esta mezcla se añadió bromuro de isopropilo (9,9 ml, 0,105 moles, 1,05 eq) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 h adicionales y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH / DCM: 1:80 a 1:10) proporcionando el producto deseado 3-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**2a**) (800 mg, 3,1 %) como un sólido.

Se disolvieron 3-bromo-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **2a** (500 mg, 1,95 mmoles, 1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1 g, 3,9 mmoles, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (131 mg, 0,59 mmoles, 0,3 eq), PPh_3 (308 mg, 1,17 mmoles, 0,6 eq) y Na_2CO_3 (1,03 g, 9,75 mmoles, 5,0 eq) en DMF/EtOH/H_2O (30 ml / 10 ml / 10 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se volvió a llenar tres veces con argón, y luego se agitó a 80 - 90 °C bajo una atmósfera de argón durante 1,5 h. La reacción se completó basándose en análisis por CCF. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH / DCM 1: 100 a 1:10) proporcionando el producto deseado 5-(4-amino-2-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (Fórmula III) (300 mg, 52 %) como un sólido.

Ejemplo 6

Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma A se recogieron en un difractómetro Siemens D5000 usando radiación Kα de Cu (40 kV, 40 mA), goniómetro θ-θ, divergencia de V20 y ranuras receptoras, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. El instrumento se comprueba para rendimiento usando un patrón de corindón certificado (NIST 1976). El software usado para la recogida de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.3.1 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac *Plus* EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2.

La muestra se preparó como especímenes de placa plana usando polvo como se recibió. Aproximadamente 35 mg de la

muestra se envasaron suavemente en una cavidad cortada en oblea de silicio de ruido de fondo cero pulidas (510). La muestra se giró en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recogida de datos son:

- Intervalo angular: 2 a 42. 2θ
- Tamaño de etapa: 0,05 .2θ
- Tiempo de recogida: 4 $s.etapa^{-1}$

Los patrones de XRPD de otras formas se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Kα de Cu (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automática, microscopio de vidrio láser para el posicionamiento automático de muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un único espejo de múltiples capas Göbel acoplado a un colimador estenopeico de 0,3 mm.

La divergencia del haz, es decir, el tamaño eficaz del haz del rayo X sobre la muestra, fue aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ-θ con una distancia muestra - detector de 20 cm que da un intervalo 2θ eficaz de 3,2° - 29,7°. Normalmente, la muestra se expondría al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recogida de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y se presentaron usando Diffrac *Plus* EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2.

Las muestras se prepararon como especímenes de placa plana usando polvo como se recibió sin moler. Aproximadamente 1-2 mg de la muestra se presionaron ligeramente sobre una oblea de silicio para obtener una superficie plana.

Ejemplo 7: Estudios sobre la forma A

Difracción de rayos X de polvo

El difractograma de XRPD de alta resolución de la forma A se muestra en la FIG 1.

Prueba de estabilidad a 40 °C / 75 % de HR

Una muestra de J00439 se almacenó a 40 °C / 75 % de HR. El reanálisis por XRPD después de 7 días, luego después de 21 días y después de 35 días, mostró que todavía había patrón A (FIG. 2). Así, esta forma sólida (que se denominará forma A) fue estable a las condiciones de la prueba de estabilidad acelerada. Obsérvese que se observaron algunas variaciones en la intensidad pico de XRPD con el tiempo.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

La traza de TGA de la forma A (FIG. 3) solo mostró una pequeña pérdida de peso entre 25 °C y 250 °C. El 9,7 % de pérdida de peso entre 250 °C y 350 °C es probable que sea debido a alguna degradación. La traza de DSC de la forma A (FIG. 4) mostró una brusca endoterma de fusión con aparición a 274 °C.

Sorción de vapor gravimétrica (GVS)

Los datos del experimento de GVS de la forma A mostraron muy poco cambio de peso con respecto al experimento completo (0,1 %). No hubo histéresis. El material no es higroscópico. La representación cinética (FIG. 5) mostró el rápido equilibrio a cada HR. El material recuperado después del experimento de GVS se reanalizó por XRPD y todavía había patrón A. Por tanto, esta forma fue estable a las condiciones de GVS.

Determinación de agua por Karl Fischer

El contenido de agua de J00439 fue 2,4 % por valoración de Karl Fischer.

Ejemplo 8: Cribado de polimorfos

Se llevaron a cabo experimentos para cribar diferentes polimorfos. Los resultados se resumen en las Tablas 1-3. Específicamente, en la Tabla 1, una disolución de la forma A se trató con un antidisolvente. En la Tabla 2, disoluciones de la forma A en una variedad de disolventes individuales se enfriaron a 5 °C a 0,5 °C/min. En la Tabla 3, disoluciones de la forma A en una variedad de mezclas de agua/disolventes orgánicos se enfriaron a 5 °C a 0,5 °C/min. Los sólidos obtenidos se analizaron adicionalmente por el procedimiento de difracción de rayos X de polvo (XRPD) descrito en el Ejemplo 6. Todos los experimentos en la Tabla 2 y 3 se llevaron a cabo a escala de 20 mg.

Tabla 1. Cribado de polimorfos con antidisolvente

Entrada	Forma A (mg)	Disolvente	Volumen (vol)	Resultado	Comentarios
1	12,19	DMSO	17	Disolución completa, calentado con pistola de calor para disolver semillas	Se vertió en 1 ml de H_2O. Precipitación inmediata

2	12,70	DMSO	17	Disolución completa, calentado con pistola de calor para disolver semillas	Se añadieron rápidamente ~500 µl de MeOH. La disolución se volvió turbia, entonces se aclaró de nuevo. La cristalización tuvo lugar después de un rato	cristalina, patrón A
3	10,31	DMF	28	Se disolvió, se filtró para eliminar posibles pequeñas semillas	Se perdió con la filtración	n/a

4	11,28	NMP	40	Se disolvió, se filtró para eliminar posibles pequeñas semillas	Se añadió gran cantidad de H_2O, permaneció como una disolución transparente al principio, luego el sólido empezó a cristalizar	cristalina, patrón A
5	10,52	DMA	44	Se disolvió, se filtró para eliminar posibles pequeñas semillas	Se añadió gran cantidad de H_2O, permaneció como una disolución transparente al principio, luego el sólido empezó a cristalizar	cristalina, patrón A
6	11,21	dioxano	>150	Disolución incompleta, se filtró	Se añadió gran cantidad de H_2O, pero permaneció como una disolución transparente	Cristales grandes, se guardaron para SCXRD

7	11,95	DMF	28	Se disolvió, se filtró para eliminar posibles pequeñas semillas	Se añadió gran cantidad de H_2O, permaneció como una disolución transparente al principio, luego el sólido empezó a cristalizar	parcialmente cristalina, patrón A

Tabla 2. Cribado de polimorfos con disolventes individuales

Entrada	Disolvente	Volumen (vol)	Temp. (°C)	Observaciones mientras está caliente	Patrón de XRPD de sólido filtrado en caliente	Patrón de XRPD de sólido después de enfriar la disolución
8	DMSO	5	120	disolución completa, se enfrió		parcialmente cristalina A
9	DMF	5	120	disolución completa, se enfrió		A + B + ¿X?
10	DMA	5	120	disolución completa, se enfrió		B

11	NMP	5	120	disolución completa, se enfrió		todavía una disolución transparente (amarilla)
12	MIBK	50	100	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	demasiado poco sólido para analizar
13	Tolueno	50	100	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	todavía una disolución transparente
14	agua	50	95	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	

	11	NMP	5	120	disolución completa, se enfrió		todavía una disolución transparente (amarilla)
	12	MIBK	50	100	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	demasiado poco sólido para analizar
	13	Tolueno	50	100	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	todavía una disolución transparente
	14	agua	50	95	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	

15	Ácido acético	10	95	disolución completa, se enfrió		todavía una disolución transparente
16	dioxano	40	95	disolución completa, se enfrió		A
17	IPA	50	75	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	A
18	EtOH	50	75	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	A

19	MeCN	50	75	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	parcialmente cristalina A
20	Me-THF	50	75	suspensión, filtración en caliente, luego se enfrió el líquido	A	demasiado poco sólido para analizar
21	THF	50	65	suspensión fina, filtración en caliente luego se enfrió el líquido	A	A

Tabla 3. Cribado de polimorfos con mezclas de agua/disolventes orgánicos

Entrada	Disolvente	Volumen (vol)	Volumen de agua (vol)	% de agua v/v	Temp. (°C)	Observaciones mientras está caliente, después de la adición de H_2O	Observaciones después del enfriamiento	Patrón de XRPD de sólido
22	DMSO	5	5	50	95	precipitación inmediata	suspensión	Principalmente amorfo, trazas de A
23	DMSO	15	10	40	95	precipitación	suspensión	A
24	DMF	15	5	25	95	permanece transparente	suspensión densa	A

25	DMF	15	10	40	95	transparente, luego empieza a precipitar	suspensión fina + sólido que se almacena en el fondo	A
26	DMA	15	5	25	95	permanece transparente	transparente - añadiendo adicionalmente 20 vol de H_2O da suspensión	A
27	DMA	15	10	40	95	permanece transparente	transparente - añadiendo adicionalmente 20 vol de H_2O conduce a precipitación de sólido pegajoso	A
28	NMP	5	5	50	95	transparente, luego empieza a precipitar	suspensión densa	A

	29	NMP	5	10	66,7	95	transparente, luego empieza a precipitar	suspensión	A
	30	ácido acético	5	10	66,7	95	transparente, luego empieza a precipitar	una pequeña cantidad de sólido se pega a los lados - se añadieron 20 vol de H_2O ⇒ más sólido salió	D (¿+ algo de A?)
	31	ácido acético	5	20	80	95	transparente, luego empieza a precipitar	disolución + sólido que se pega a los lados y fondo del vial	A
	32	dioxano	50	10	16,7	95	permanece transparente	transparente - añadiendo adicionalmente 20 vol de H_2O da suspensión	C

	33	dioxano	50	20	28,6	95	permanece transparente	transparente - añadiendo adicionalmente 20 vol de H_2O da suspensión	C
	34	IPA	25	10	28,6	75	suspensión antes de la adición de H_2O, se disuelve con la adición	suspensión	A
	35	EtOH	25	10	28,6	75	suspensión antes de la adición de H_2O, se disuelve principalmente con la adición	suspensión	A
	36	MeCN	25	10	28,6	75	suspensión (antes y después de adición de H_2O)	suspensión	A
	37	THF	25	10	28,6	65	suspensión fina (antes y después de adición de H2O)	suspensión	C

Ejemplo 9: Experimentos de escalamiento para el cribado de polimorfos y caracterizaciones

Los experimentos que habían conducido a sólidos con diferentes patrones de XRPD se repitieron a una escala de 80

a 100 mg. Los detalles se muestran en la Tabla 4. Todos los sólidos se filtraron, se secaron al aire durante algunos minutos sobre el filtro, y luego se secaron durante 1 h en una estufa de vacío (25 °C) antes del análisis. La entrada 38 fue la repetición del experimento a pequeña escala en la Tabla 2 (entrada 9), que había dado una mezcla evidente de patrones. Pero a esta mayor escala, el enfriamiento de la disolución de DMF produjo una nueva forma E. Por tanto, la entrada 40, en AcOH / agua, que se esperaba que produjera la forma D, dio la forma A del material de partida en esta ocasión. Los otros experimentos condujeron a las formas B y C esperadas.

Tabla 4. Experimentos de escalamiento

Entrada	**Patrón de XRPD esperado**	**Masa de SMJ00439 (mg)**	**Disolvente**	**Volumen (vol)**	**Volumen de agua (vol)**	**Condiciones**	**Observaciones después del enfriamiento**	**Patrón de XRPD de sólido**
38	A+B +¿X?	80,8	DMF	5		Se disolvió a 120 °C, luego se enfrió a 5 °C a 0,5 °C/ min	suspensión	E

39	B	79,9	DMA	4		Se disolvió a 120 °C, luego se enfrió a 5 °C a 0,5 °C/min	suspensión	B
40	D	105	AcOH	5	30	Se disolvió a 95 °C, se añadió H_2O, luego se enfrió a 20 °C a 0,5 °C/min	suspensión	A

41	C	94	Dioxano	50	40	Se disolvió a 95 °C, se añadió H_2O, luego se enfrió a 20 °C a 0,5 °C/min	transparente - se añadieron 10 vol de H_2O ⇒ precipitación	C
42	C	93	THF	25	10	Se disolvió a 65 °C, se añadió H_2O, luego se enfrió a 20 °C a 0,5 °C / min	suspensión	C

Además del análisis de XRPD, los sólidos obtenidos se sometieron a análisis adicionales. El resultado se resume en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de la caracterización de sólidos de escalamiento

Entrada	Disolvente de cristalización	Patrón de XRPD	Pérdida de peso por TGA (excluyendo pérdida de peso por descomposición después de 250 °C)	DST (T de aparición, área)	RMN ^1H	Contenido de agua de KF

38	DMF	E	Brusca pérdida del 28,1 % entre 30 °C y 85 °C	3 endotermas de baja temperatura: pequeña 49 °C, 2 J/g; 61 °C, 67 J/g, 76 °C, 110 J/g, luego brusca fusión: 271 °C, 118 J/g	1,5 mol eq de DMF	16,0 %
39	DMA	B	Pérdida del 1,0 % entre 60 °C y 90 °C, 19,4 % entre 90 °C y 120 °C	3 endotermas de baja temperatura: 73 °C 12 J/g; 85 °C, 16 J/g, 118 °C, 136 J/g, luego brusca fusión: 272 °C, 115 J/g	1,4 mol eq de DMA	7,9 %

40	AcOH / H_2O	A	Pérdida del 0,4 % entre 30 °C y 170 °C	Endoterma brusca 271 °C, 146 J/g	0,056 mol eq de AcOH residual	no hecho
41	Dioxano / H_2O	C	Pérdida del 16,3 % entre 40 °C y 120 °C	91 °C, 197 J/g, con hombro en la aparición, luego fusión brusca: 273 °C, 142 J/G	0,48 mol eq de dioxano	12,8 %
42	THF / H2O	C	Pérdida del 14,5 % entre 50 °C y 110 °C	86 °C, 198 J/g, con hombro en la aparición, luego fusión brusca: 273 °C, 146 J/g	0,43 mol eq de THF	12,1 %

Análisis térmico

El sólido en forma E (entrada 38, Tabla 5) tuvo una busca etapa a aproximadamente 60 °C en el TGA (FIG. 13), perdiendo el 28 % de peso. Se observaron múltiples endotermas de baja temperatura en la DSC, seguido de la brusca característica de fusión de la forma A a 271 °C.

Se observó comportamiento térmico similar para ambas muestras de los sólidos en forma C, con una etapa de TGA a aproximadamente 80 °C y una endoterma de DSC a baja temperatura (FIG. 9).

El sólido en forma B (entrada 39, Tabla 5) también presentó una etapa en la curva de TGA, aunque ésta estuvo constituida de dos etapas consecutivas a aproximadamente 70 °C y 100 °C. La traza de DSC incluyó una sucesión compleja de endotermas de baja temperatura. Es posible que parte de estas pérdidas a baja temperatura se correspondieran con disolvente residual sin unir.

Las bruscas etapas en TGA son típicas de desolvatación de disolvente unido y DSC indica que la desolvatación conduce a la forma A.

RMN ^{1}H

Como se muestra en la Tabla 11, RMN ^{1}H indicó la presencia de disolvente en sólidos de las formas B, C y E. Es perceptible que las cantidades de dioxano o THF vistas en los sólidos de forma C eran muy similares a las observadas en los experimentos a pequeña escala. El sólido de forma E contuvo 1,5 mol eq de DMF, que se correspondería con aprox. el 25,5 % en peso. Esto fue un poco menos que el 28 % de la etapa de TGA, así que algo de agua también explicaría esta pérdida de peso. El sólido de forma B contuvo 1,4 mol eq de DMA (28,3 % en peso). Algo de la DMA es disolvente residual sin unir.

Valoración de agua de Karl Fischer

Los contenidos de agua de los sólidos por valoración de Karl Fischer se muestran en la Tabla 5. Todos los sólidos

VB1

contuvieron cantidades significativas de agua y, por tanto, podrían ser hidratos. En particular, los sólidos de forma C (entrada 41 y 42, Tabla 5) tuvieron un nivel de agua similar, que se corresponde con aprox. 2,5 mol eq (12,5 % en peso).

Secado de los sólidos

Una muestra de cada sólido se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante la noche, luego las muestras se volvieron a analizar por XRPD y RMN ^{1}H. Los resultados se facilitan en la siguiente Tabla 6.

La forma E se desolvató en la forma A con el secado, mientras que la forma B pareció que estaba solo parcialmente desolvatada, perdiendo aprox. 0,4 mol eq de DMA y presentó un nuevo patrón de XRPD (forma F). Ambos sólidos de forma C (entrada 41 y 42, Tabla 6) fueron estables con el secado y no perdieron ningún disolvente. Esto fue particularmente sorprendente en el caso del THF de ebullición relativamente baja, e indicó que el disolvente orgánico estaba unido en la estructura.

Tabla 6. Secado de sólidos de las formas E, B, y C a 40 °C y reanálisis

Ref de muestra antes del secado	Patrón de XRPD antes del secado	Disolvente por RMN ^{1}H antes del secado	Ref de muestra después del secado	Patrón de XRPD después del secado	Disolvente por RMN ^{1}H después del secado
38	E	1,5 mol eq de DMF	42	A	0,08 mol eq de DMF
39	B	1,4 mol eq de DMA	43	F	0,94 mol eq de DMA
40	C	0,48 mol eq de dioxano	44	C	0,48 mol eq de dioxano
41	C	0,43 mol eq de THF	45	C	0,42 mol eq de THF

Análisis de GVS

La forma E perdió el 28 % en peso durante el primer ciclo de sorción (del 40 al 90 % de HR), luego no perdió o ganó cualquier peso adicional durante la desorción y segundos ciclos de sorción. El reanálisis del sólido después de GVS por XRPD mostró que había vuelto a la forma A. Esto está de acuerdo con la desolvatación de la forma E en la formar A en el experimento de GVS.

Similarmente, la forma B se desolvató para formar A, perdiendo un total del 28 % peso en diversas etapas durante el primer ciclo de sorción.

La forma C tenía un comportamiento diferente en GVS. No

se desolvató y todavía estaba en la forma C en el XRPD después de GVS. La muestra no fue higroscópica, con solo el 0,16 % de aumento de peso en el primer ciclo de sorción. Tampoco se deshidrató/desolvató con la desorción (0,38 % de pérdida entre el 90 y el 0 % de HR). No se observó histéresis, y la representación cinética mostró el rápido equilibrio a cada HR.

Prueba de estabilidad

Las muestras de las entradas 38, 39, 41 y 42 se almacenaron a 40 °C / 75 % de HR. El reanálisis por XRPD después de 7 días mostró que la forma E y B se había convertido en la forma A, mientras que ambos sólidos de la forma C eran todavía de la forma C.

Uno de los sólidos de la forma C (entrada 45, Tabla 6) también se reanalizó por RMN ^{1}H para comprobar el nivel de disolvente (THF) que quedó después de guardar a alta humedad. Se midieron 0,37 mol eq de THF por integración, que se correspondieron con una pequeña disminución en el nivel de disolvente. De nuevo, esto sugiere que THF está bastante firmemente unido a la estructura, ya que la alta humedad frecuentemente ayuda a eliminar disolvente (como se observa para los solvatos de las formas E y B).

En resumen, se identificaron diversos solvatos de fórmula I. La forma B y la forma E parecieron ser respectivamente solvatos de DMF y DMA. Podrían mezclarse hidrato / solvato (que contienen ambos agua y disolvente orgánico), ya que tenían alto nivel de agua por Karl Fischer (pero el contenido de agua solo no podría explicar la etapa observada en la

curva de TGA). Tanto la forma B como la forma E se desolvataron fácilmente para formar A en GVS y bajo las condiciones de prueba de estabilidad acelerada (40 °C / 75 % de HR). La forma E también se convirtió en la forma A con el secado, mientras que la forma B pareció desolvatarse parcialmente a una nueva forma F.

La forma C fue estable a condiciones de secado y de alta humedad (ambas bajo prueba de GVS y de estabilidad). Pareció ser un hidrato con aprox. 2,5 mol eq de agua. También pareció contener aprox. 0,4 a 0,5 mol eq de THF o dioxano. Por tanto, podría ser un hidrato / solvato mixto. También es posible que la forma C fuera en realidad un trihidrato con ocupación parcial de la red cristalina por el disolvente orgánico.

Ejemplo 10: Estudios de cribado de sales

Las sales de la forma A se formaron con ácido p-toluenosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido fosfórico, ácido isetiónico y ácido oxálico. Se probaron diversas sales contra diversos disolventes para la formación de sólidos cristalinos, como se muestra en la Tabla 7. Se observó que la forma A formaba mono-sales cristalinas con ácido clorhídrico y ácido fosfórico y bis-sales de semicristalinas a cristalinas con ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido 1,2-etanodisulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido maleico.

Tabla 7: Resumen de los resultados de cribados de sal

Ácido	Cribado a pequeña escala de bis-sal a partir de THF	Preparación de escalamiento de bis-sal a partir de THF	Preparación de bis-sal a partir de DMSO	Cribado de mono-sal	Estabilidad a 40 °C / 75 % de HR

HCl	Parcialmente cristalina	2,1 mol eq de cloruro por IC, análisis térmico complejo, cristalinidad no muy alta	Bis-sal de la misma calidad	Sal de mono-cloruro (IC: 0,92 mol eq), excelente DSC, fusión a 237 °C	La bis-sal cambia el patrón progresivamente, convirtiéndose en sal mono-protonada, mono-sal: estable durante 7 días
H_2SO_4	Cristalina	2,0 mol eq de sulfato por IC, 2 endotermas en DSC, y pérdida múltiple en TGA (posible descomp. parcial de la sal a 180 °C)	Sin precipitación	Amorfa	Bis-sal: DSC compleja después de 10 días a 40 °C / 75 % de HR; mono-sal: cristaliza (mezcla de patrones de XRPD, DSC compleja)

Ácido 1,2-etano disulfónico	Bola de goma que cristaliza		0,98 mol eq de disulfonato de etano por RMN, 2 endotermas de DSC	Sin precipitación significativa	Estable durante 7 días
Ácido p-toluenosulfónico	Cristalina	2,0 mol eq de PTSA por RMN, cristalinidad buena, fusión brusca a 246 °C		Sin precipitación	Cambia el patrón después de 3 días, pero todavía bis-sal, forma de mayor fusión
Ácido metanosulfónico	Parcialmente cristalina	2,0 mol eq de mesilato por RMN, cristalinidad buena, fusión a 245°C		Sal de bis-mesilato cristalina obtenida	Delicuescente

Ácido etanosulfónico	Parcialmente cristalina	2,0 eq de sulfonato de etano por RMN, cristalinidad buena, fusión a 181°C		Sin precipitación	Delicuescente
Ácido bencenosulfónico	Disolución turbia		Sin precipitación		
Ácido oxálico	Cristalina pero sospecha de degradación por RMN				

Ácido isetiónico	Transparente con algún rezume de aceite		Sin precipitación		
Ácido maleico	Cristalina	1,9 mol eq de maleato por RMN, buena cristalinidad, a 193 °C: ¿fusión o pérdida de 1 eq de maleato?		Sal de bis-maleato cristalina obtenida	Estable durante 7 días
Ácido fosfórico	Cristalina	Sal de monofosfato (1,0 mol eq de por IC), buena cristalinidad, fusión brusca a 225 °C		Misma sal de mono-fosfato obtenida	Estable durante 7 días

Ejemplo 11: Cribados de solvato adicionales

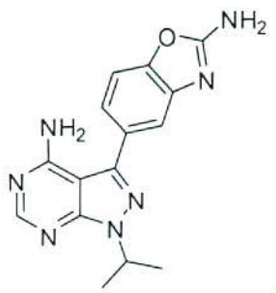
Se pesaron aproximadamente 20 mg del compuesto de fórmula I (forma A) en viales, y se añadieron 150 microlitros del sistema de disolventes. Los viales se agitaron a 50 °C, 5 °C, o se cambiaron en ciclos entre temperatura ambiente y 50 °C durante 4 a 5 días. Los sólidos se aislaron por filtración y

se caracterizaron por XRPD y análisis térmico. A partir de acetona/5 % de agua a 5 °C, se aisló un hidrato (véanse las Figuras 15 y 16). El hidrato se convirtió en la forma A después del secado a vacío, análisis de GVS, 8 días almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa o 25 °C/97 % de humedad relativa, o calentando a aproximadamente 100 °C. A partir de dimetilacetamida (DMA) cambiada en ciclos entre temperatura ambiente y 50 °C durante 5 días se aisló un solvato (véanse las Figuras 17 y 18). El solvato de DMA se convirtió en la forma A después de 8 días de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa o 25 °C/97 % de humedad relativa, o calentando a aproximadamente 100 °C. La inclusión de 10 % o más agua con DMA previno la formación de solvato de DMA.

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente invención en el presente documento, será evidente para aquellos expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solo. Ahora se producirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones para aquellos expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debe entenderse que diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los procedimientos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean así cubiertos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

comprendiendo dicho procedimiento

(i) exponer una composición que comprende uno o más polimorfos de forma no C del compuesto de fórmula I a un sistema de disolventes durante un periodo de tiempo suficiente para convertir al menos aproximadamente el 50 % de la cantidad total de polimorfos de forma no C en la forma C del compuesto de fórmula I; y

(ii) aislar dicha forma C de polimorfo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sistema de disolventes incluye agua.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sistema de disolventes incluye THF o dioxano.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho sistema de disolventes incluye un sistema de cristalización binario que comprende un disolvente orgánico y agua líquida.

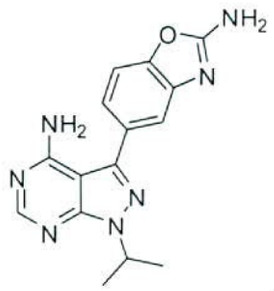
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha agua líquida está presente en una cantidad seleccionada de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 y el 100 % en volumen del sistema de disolventes.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicha agua líquida está presente en una cantidad entre aproximadamente el 85 % y aproximadamente el 95 % en volumen del sistema de disolventes.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho uno o más polimorfos de forma no C están seleccionados del grupo que consiste en forma A, forma B, forma D, forma E, forma F, forma amorfa, y mezclas de las mismas.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dicho uno o más polimorfos de forma no C comprenden al menos el 50 % en peso de la forma A de polimorfo.

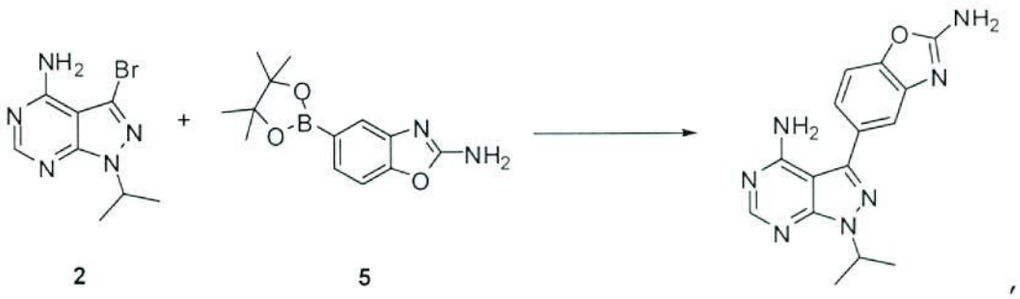
9. Un procedimiento de preparación de la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

comprendiendo dicho procedimiento

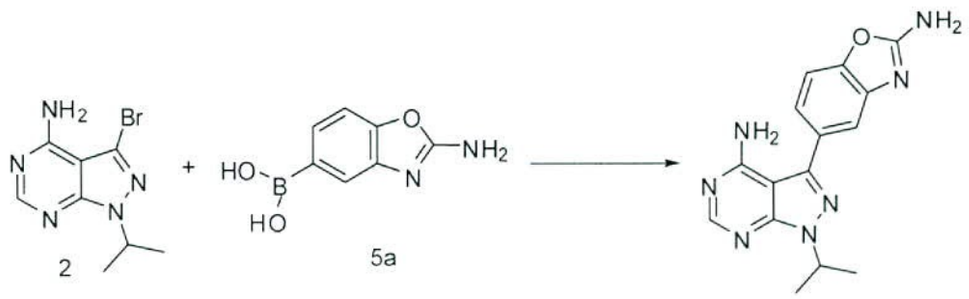
(i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5

,

o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



2 5a

dando un compuesto de fórmula I; y

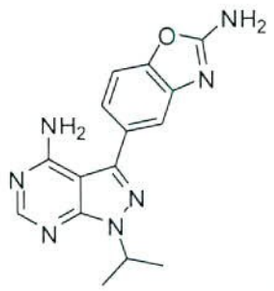
(ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en forma C de polimorfo;

en el que al menos una de las etapas (i) y (ii) se produce en condiciones no anhidras.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dichas condiciones no anhidras incluyen agua en una forma seleccionada de vapor de agua y agua líquida.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dichas condiciones no anhidras incluyen agua líquida.

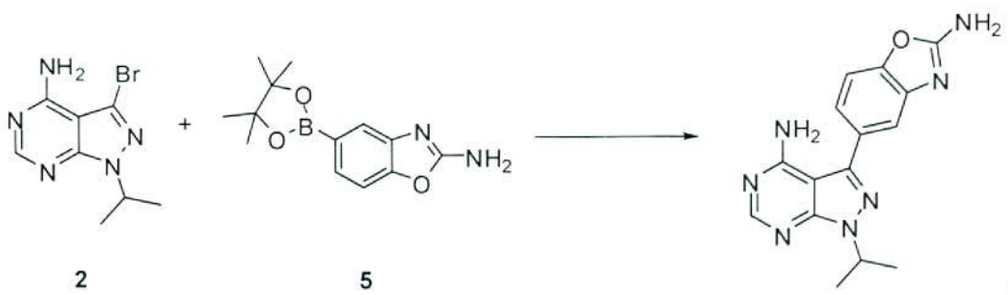
12. Un procedimiento de preparación de la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

comprendiendo dicho procedimiento

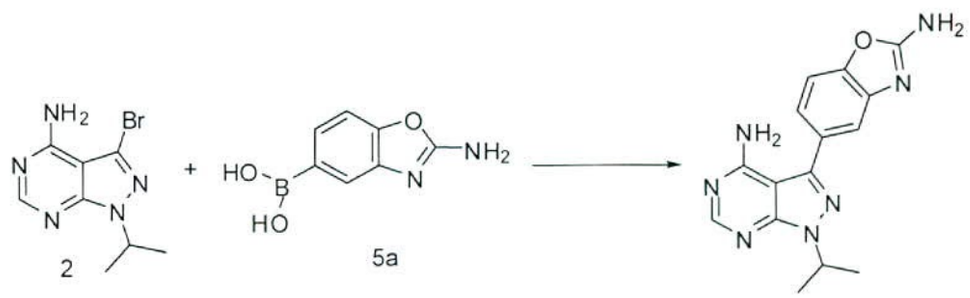
(i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5

,

o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



2 5a

dando un compuesto de fórmula I; y

(ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en forma A de polimorfo;

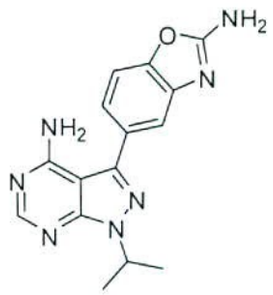
en el que la etapa (ii) incluye recristalización del compuesto de fórmula I en tanto un sistema de mono-disolvente

como un sistema de múltiples disolventes.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha etapa (ii) incluye recristalización del compuesto de fórmula I en un sistema de mono-disolvente.

14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicha etapa (ii) incluye recristalización del compuesto de fórmula I en un sistema de múltiples disolventes que no contiene dioxano o THF.

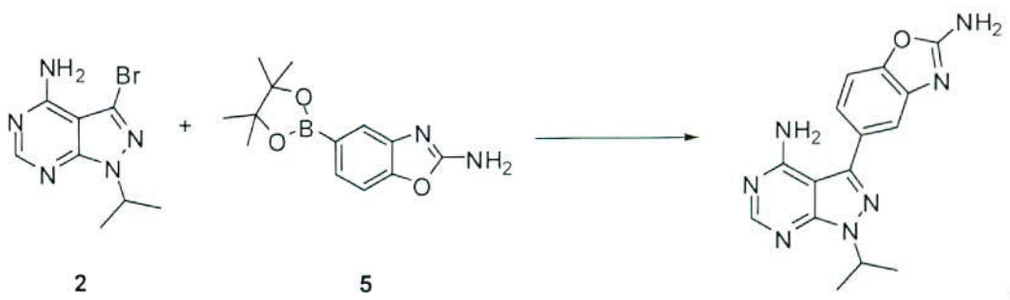
15. Un procedimiento de preparación de la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

comprendiendo dicho procedimiento

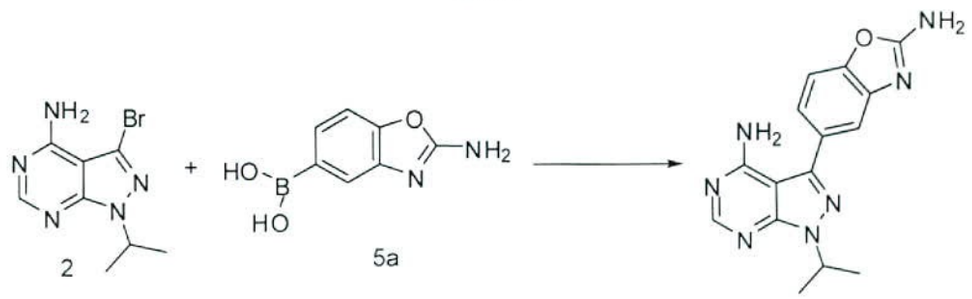
(i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 5

,

o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



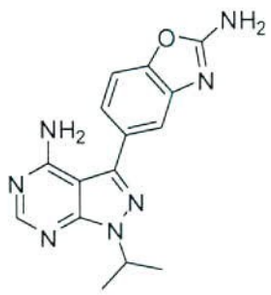
2 5a

dando un compuesto de fórmula I; y

(ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en la forma A de polimorfo;

en el que la etapa (ii) incluye disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente o disolventes, eliminar la materia residual sólida dando una disolución líquida, enfriar activamente dicha disolución líquida a una tasa para efectuar la cristalización de la forma A y separar dicha forma A de la disolución líquida.

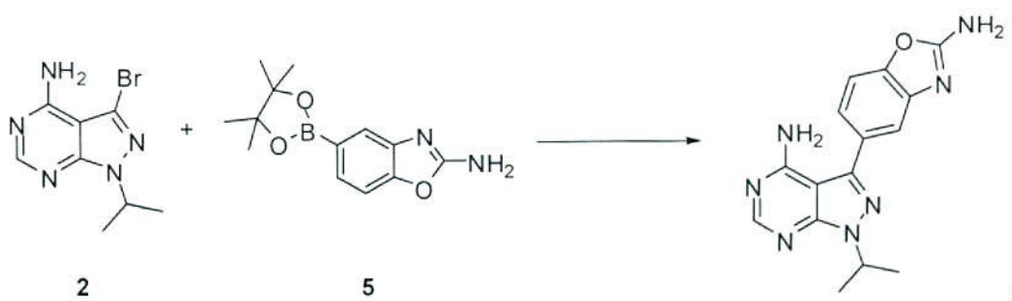
16. Un procedimiento de preparación de la forma A de polimorfo del compuesto de fórmula I:



,

comprendiendo dicho procedimiento

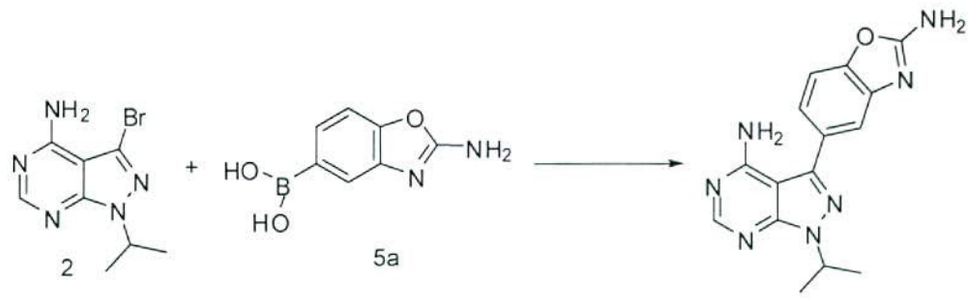
(i) hacer reaccionar los compuestos 2 y 5:



2 **5**

,

o hacer reaccionar los compuestos 2 y 5a:



dando un compuesto de fórmula I; y

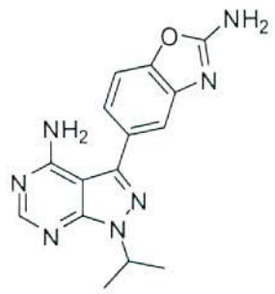
(ii) aislar dicho compuesto de fórmula I en forma A de polimorfo, en el que dicho aislamiento se produce en condiciones para eliminar paladio.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la etapa (ii) comprende tratamiento de dicho compuesto de fórmula I con carbón vegetal activado.

18. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la etapa (ii) comprende tratamiento de dicho compuesto de fórmula I con metanol a reflujo.

19. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicha forma A de polimorfo aislada contiene una cantidad de paladio seleccionada de menos de aproximadamente el 1 % en peso, menos de aproximadamente el 0,5 % en peso, menos de aproximadamente el 0,1 % en peso, menos de aproximadamente el 0,05 % en peso, menos de aproximadamente el 0,01 % en peso, menos de aproximadamente el 0,001 % en peso y menos de aproximadamente el 0,0001 % en peso.

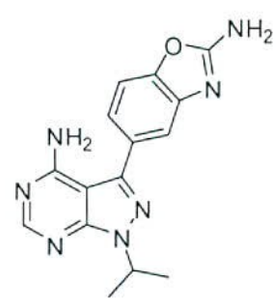
20. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I:



y/o solvato del mismo, en la que dicha sal está seleccionada de ácido L-tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido D-glucurónico, ácido etano-1,2-disulfónico (EDSA), ácido 2-naftalenosulfónico (NSA), ácido clorhídrico (HCl) (mono y bis), ácido bromhídrico (HBr), ácido cítrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico (NDSA), ácido DL-mandélico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico (MSA), ácido bencenosulfónico (BSA), ácido etanosulfónico (ESA), ácido L-málico, ácido fosfórico y ácido aminoetanosulfónico (taurina).

21. El polimorfo de la reivindicación 20, en el que dicho compuesto es la sal de HCl o la sal de bis-HCl

22. Una composición que comprende el compuesto de fórmula I:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicha composición comprende una mezcla de forma C

de polimorfo y uno o más polimorfos no C.

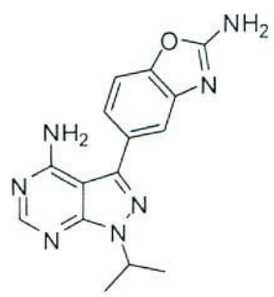
23. La composición de la reivindicación 22, en la que la composición comprende la forma C de polimorfo y la forma A de polimorfo.

24. La composición de la reivindicación 22, en la que la relación de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfos no C es superior a aproximadamente 1:1.

25. La composición de la reivindicación 22, en la que la relación de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfos no C es superior a aproximadamente 9:1.

26. La composición de la reivindicación 22, en la que dicha composición es al menos el 98 % en peso del compuesto de fórmula I.

27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que dicha composición comprende la forma C de polimorfo del compuesto de fórmula I.

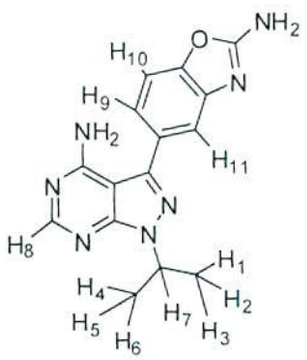
28. La composición de la reivindicación 27, en la que dicha composición comprende además uno o más polimorfos no C del compuesto de fórmula I.

29. La composición de la reivindicación 28, en la que la relación de forma C de polimorfo con respecto a la cantidad total de polimorfos no C es superior a aproximadamente 1:1.

30. La composición de la reivindicación 27, en la que dicha composición está en una forma sólida de dosificación.

31. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno asociado a mTOR, comprendiendo dicho procedimiento administrar la composición de la reivindicación 27 a un individuo en necesidad del mismo.

32. Un compuesto según la fórmula:

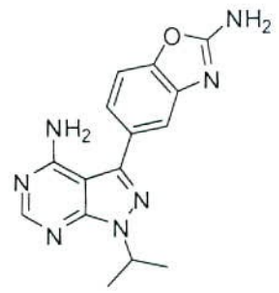


en la que al menos uno de H1-H11 se sustituye con un átomo de deuterio.

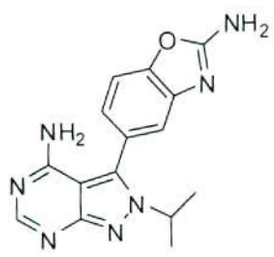
33. El compuesto de la reivindicación 32, en el que al menos uno de H1-H7 se sustituye con un átomo de deuterio.

34. El compuesto de la reivindicación 33, en el que cada uno de H1-H7 se sustituye con un átomo de deuterio.

35. Una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula I y III



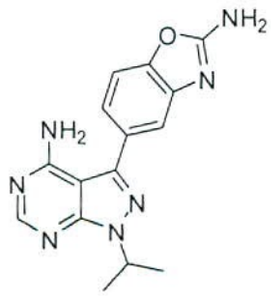
Fórmula I



Fórmula III

en la que la cantidad de compuesto de fórmula III es menos de aproximadamente el 50 % en peso, menos de aproximadamente el 40 % en peso, menos de aproximadamente el 30 % en peso, menos de aproximadamente el 20 % en peso, menos de aproximadamente el 10 % en peso, menos de aproximadamente el 5 % en peso, menos de aproximadamente el 4 % en peso, menos de aproximadamente el 3 % en peso, menos de aproximadamente el 2 % en peso, menos de aproximadamente el 1 % en peso, menos de aproximadamente el 0,1 % en peso, o menos de aproximadamente el 0,01 % en peso, con respecto a la cantidad de fórmula I.

36. Una composición que comprende un hidrato o solvato del compuesto de fórmula I:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. La composición de la reivindicación 36, en la que la composición comprende más de un polimorfo del compuesto de fórmula I en forma hidratada o solvatada.

38. La composición de la reivindicación 36, en la que la composición comprende un hidrato de forma A.

39. La composición de la reivindicación 36, en la que la composición comprende un solvato de forma A.

40. La composición de la reivindicación 39, en la que dicho solvato es un solvato de dimetilacetamida.

RESUMEN

POLIMORFOS DE INHIBIDORES DE CINASAS

En el presente documento se describen polimorfos, hidratos y solvatos de compuestos químicos que modulan la actividad de cinasa, que incluyen actividad de mTOR y compuestos químicos, composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a actividad de cinasa, que incluyen actividad de mTOR.

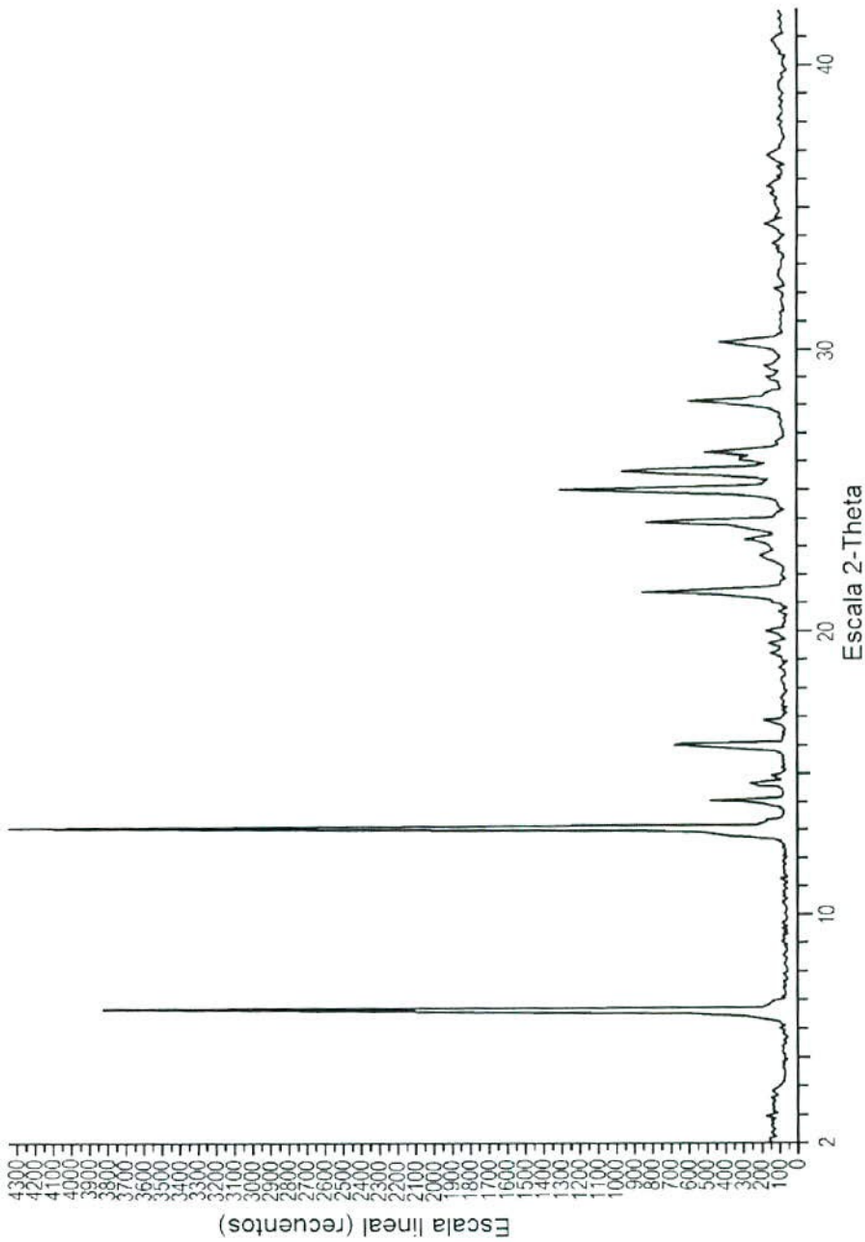


FIG. 1

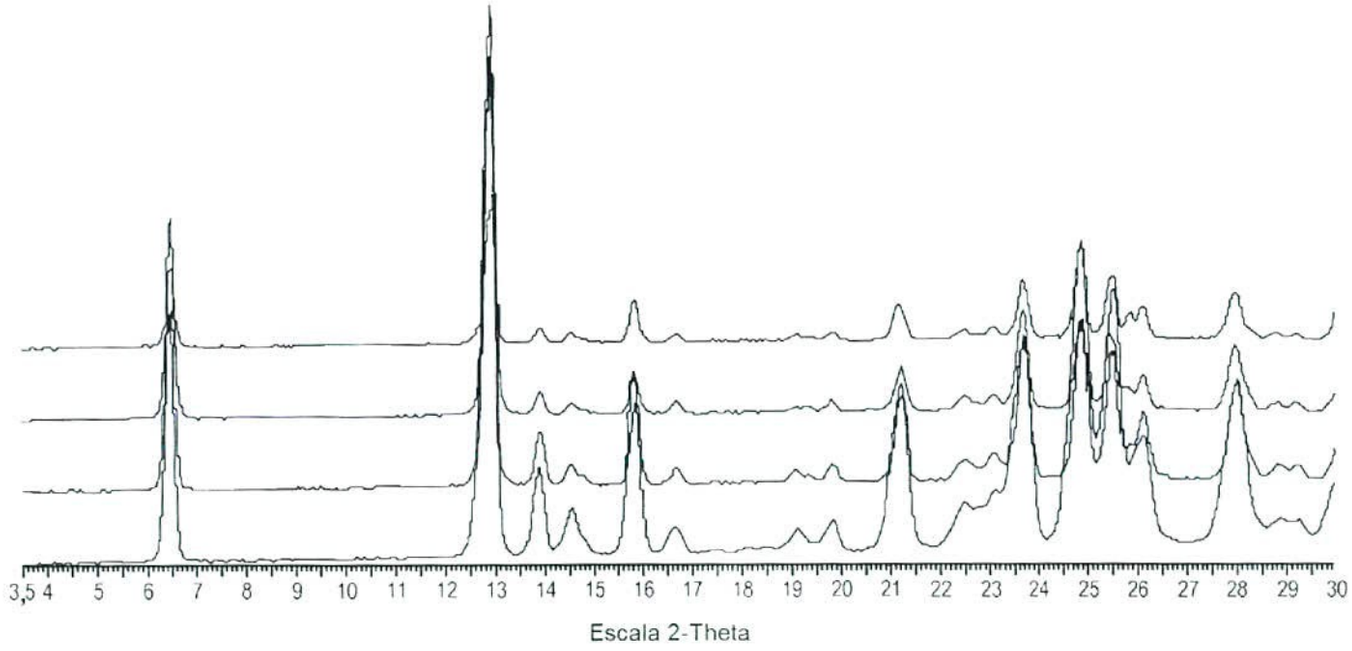

3,5 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Escala 2-Theta

FIG. 2

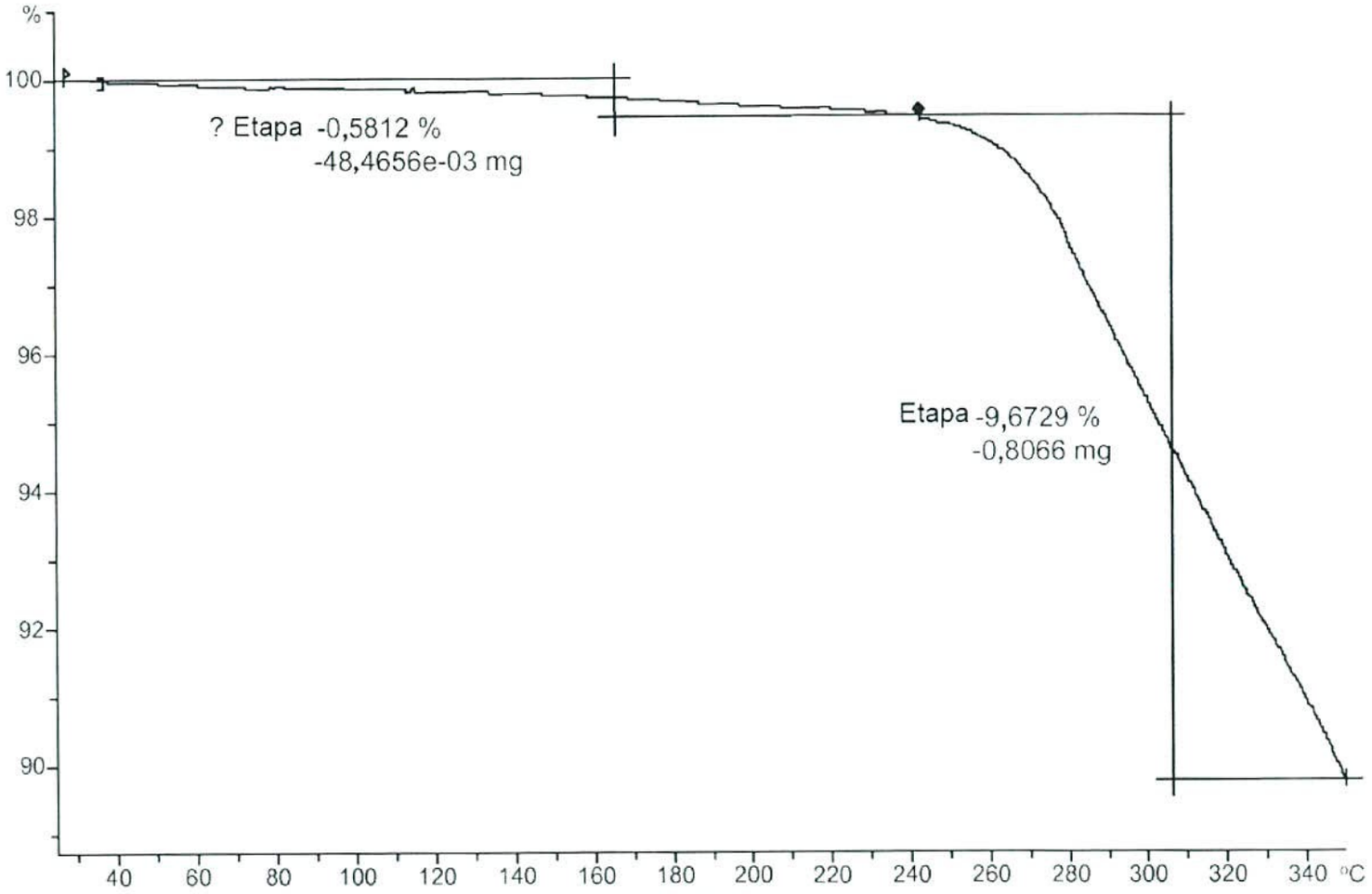

%
100
98
96
94
92
90
? Etapa -0,5812 %
-48,4656e-03 mg
Etapa -9,6729 %
-0,8066 mg
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
°C

FIG. 3

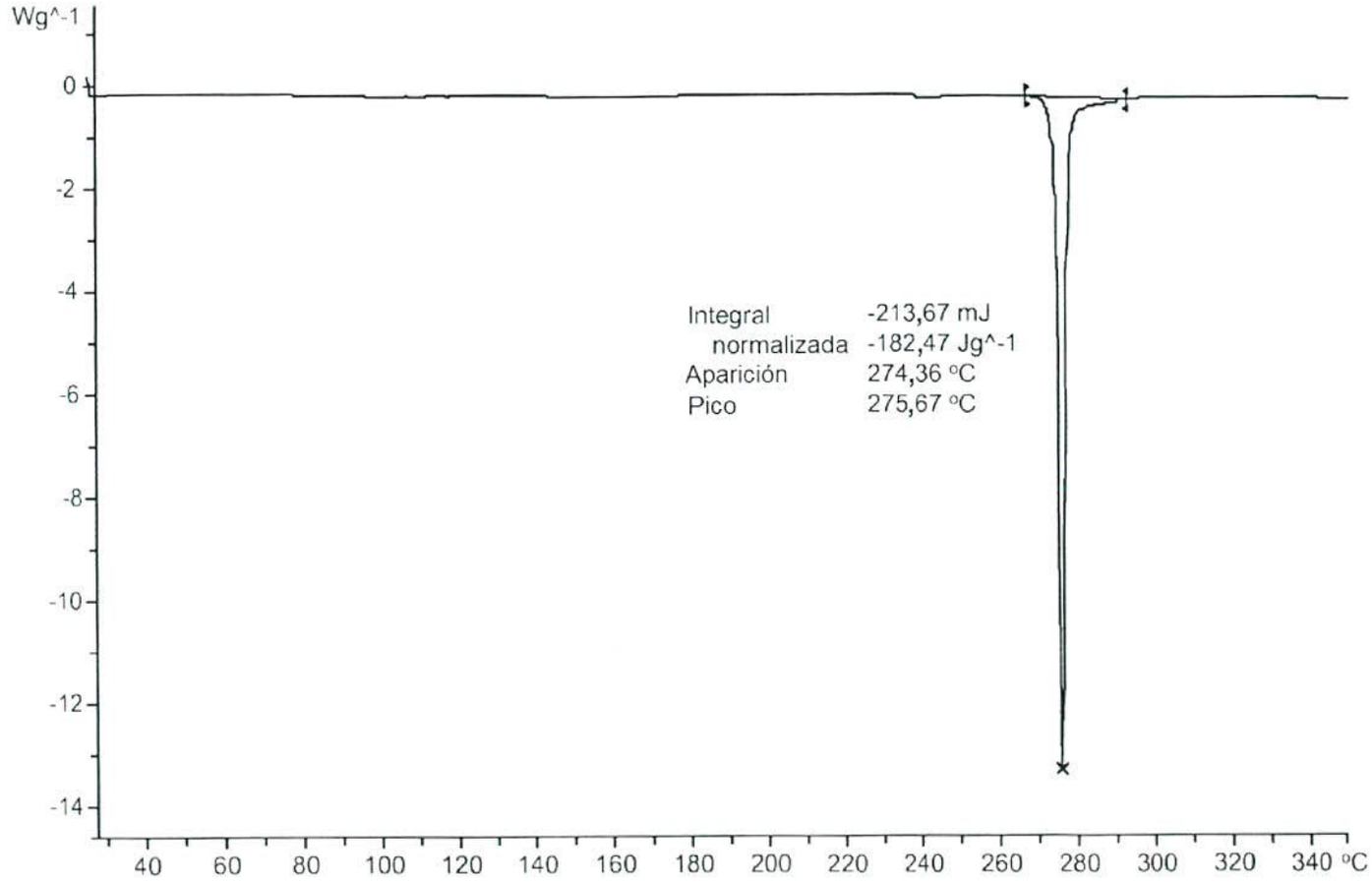

Wg^-1
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
Integral -213,67 mJ
normalizada -182,47 Jg^-1
Aparición 274,36 °C
Pico 275,67 °C

FIG. 4

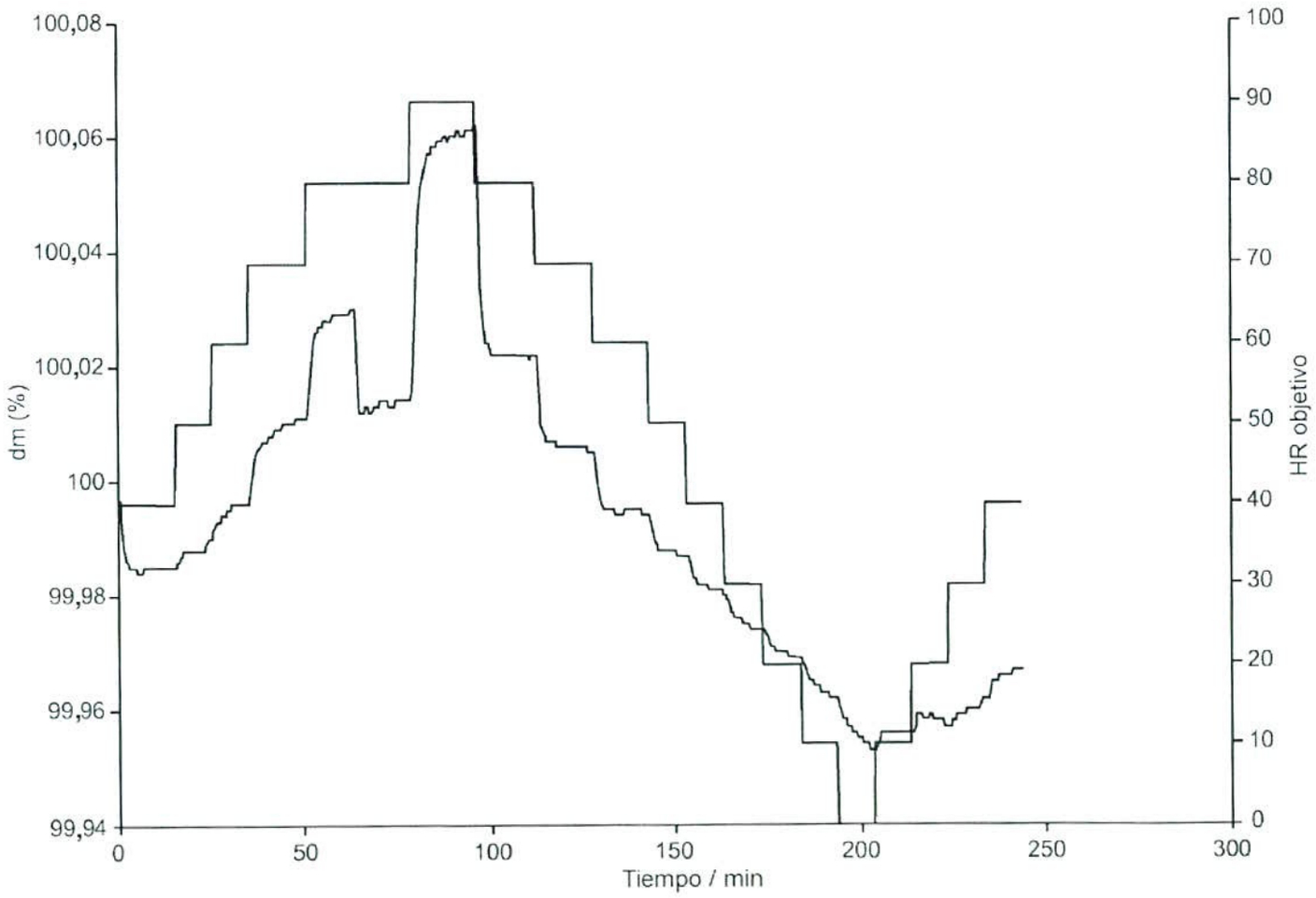

100,08
100,06
100,04
100,02
100
99,98
99,96
99,94
dm (%)
0
50
100
150
200
250
300
Tiempo / min
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
HR objetivo

FIG. 5

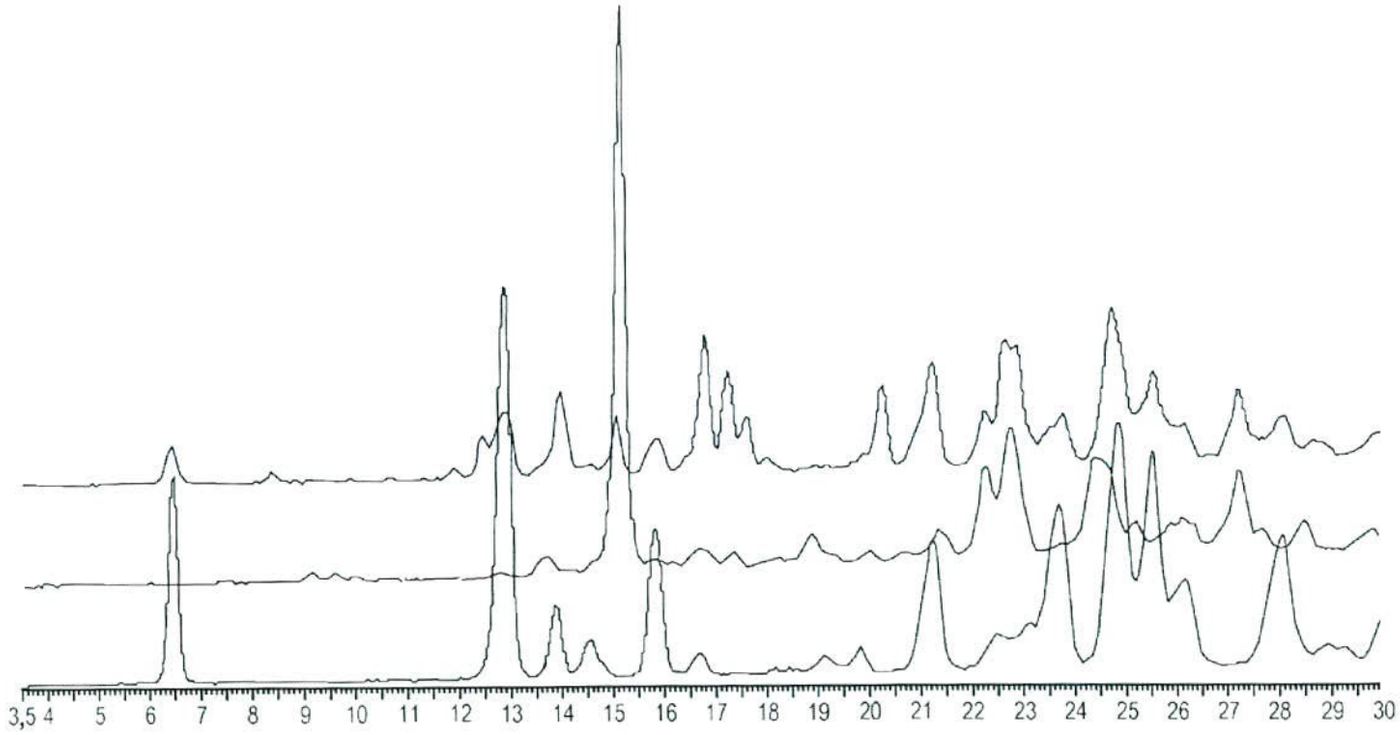

3,5 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Escala 2-Theta

FIG. 6

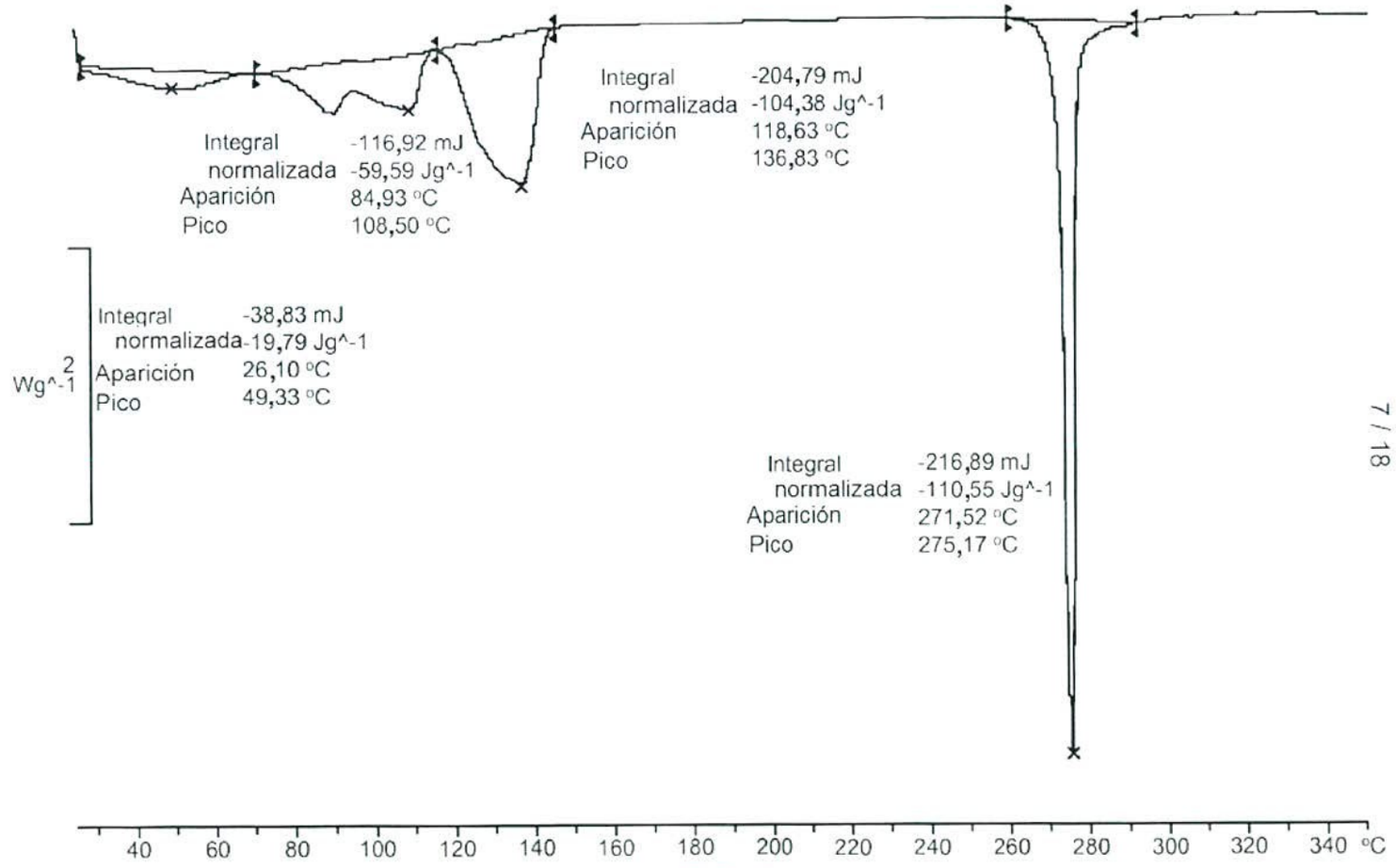

Integral -116,92 mJ
normalizada -59,59 Jg^-1
Aparición 84,93 °C
Pico 108,50 °C
Integral -204,79 mJ
normalizada -104,38 Jg^-1
Aparición 118,63 °C
Pico 136,83 °C
Integral -38,83 mJ
normalizada -19,79 Jg^-1
Aparición 26,10 °C
Pico 49,33 °C
Wg^-1 2
Integral -216,89 mJ
normalizada -110,55 Jg^-1
Aparición 271,52 °C
Pico 275,17 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

FIG. 7

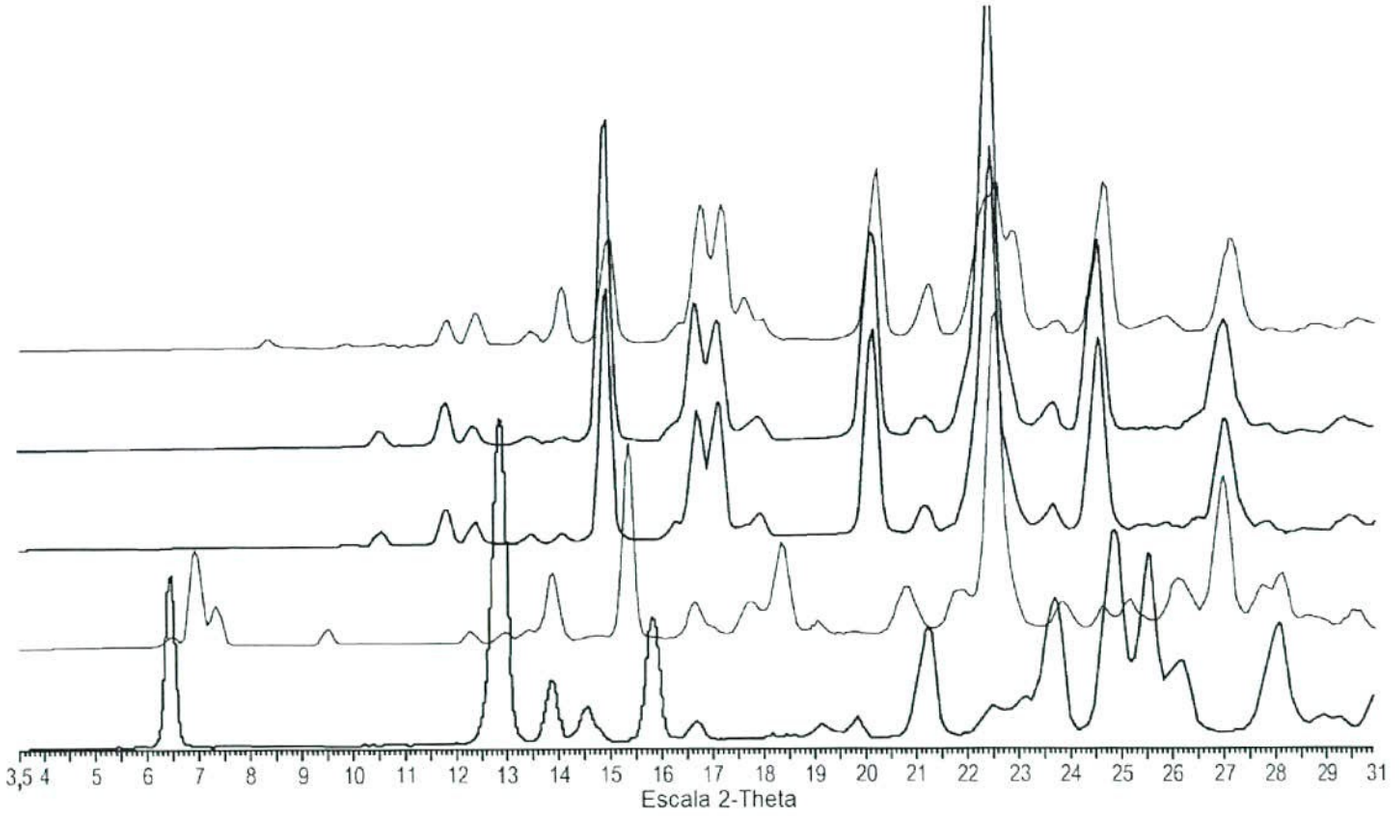

3,5 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 31
Escala 2-Theta

FIG. 8

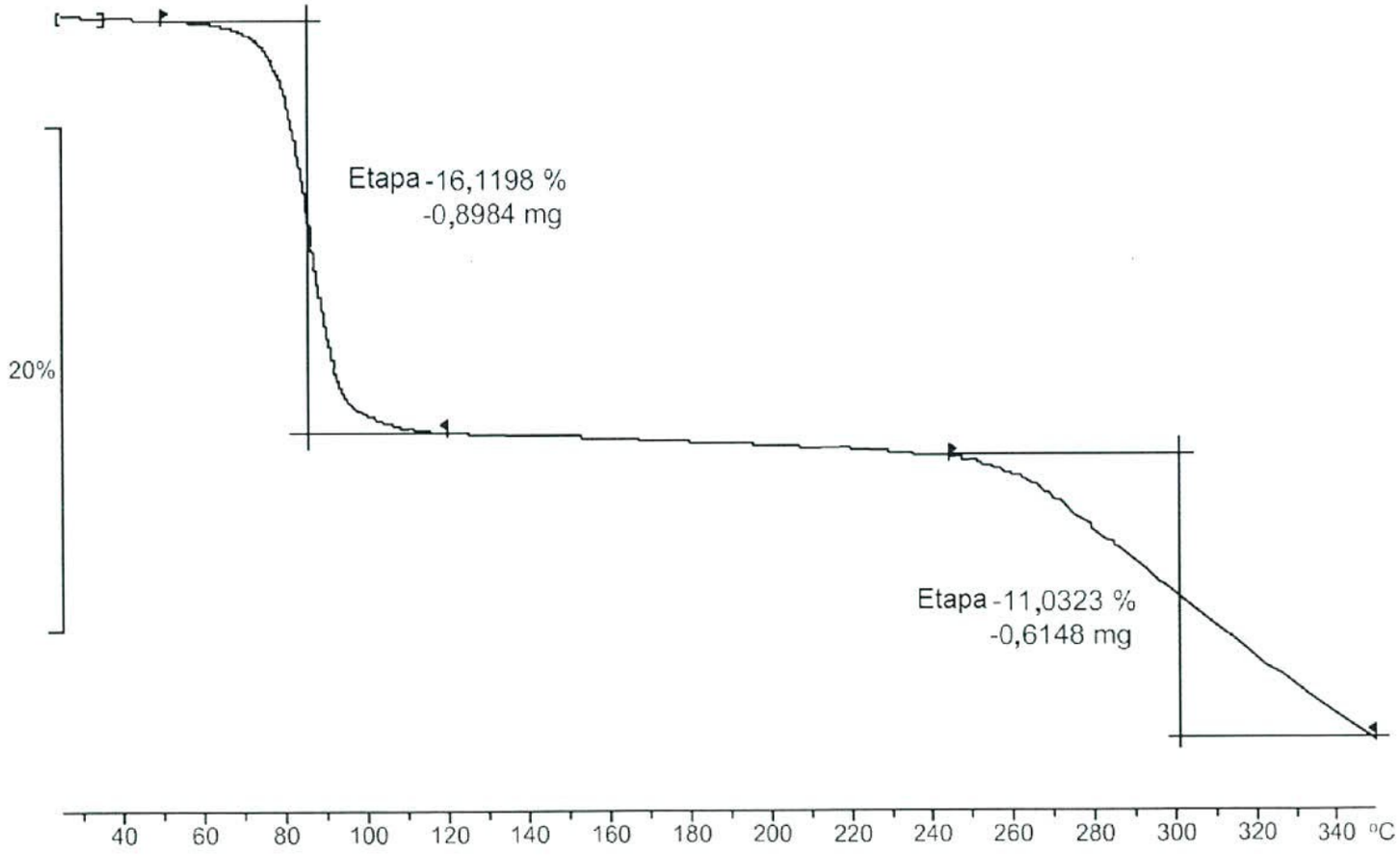

Etapa -16,1198 %
-0,8984 mg
20%
Etapa -11,0323 %
-0,6148 mg
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

FIG. 9

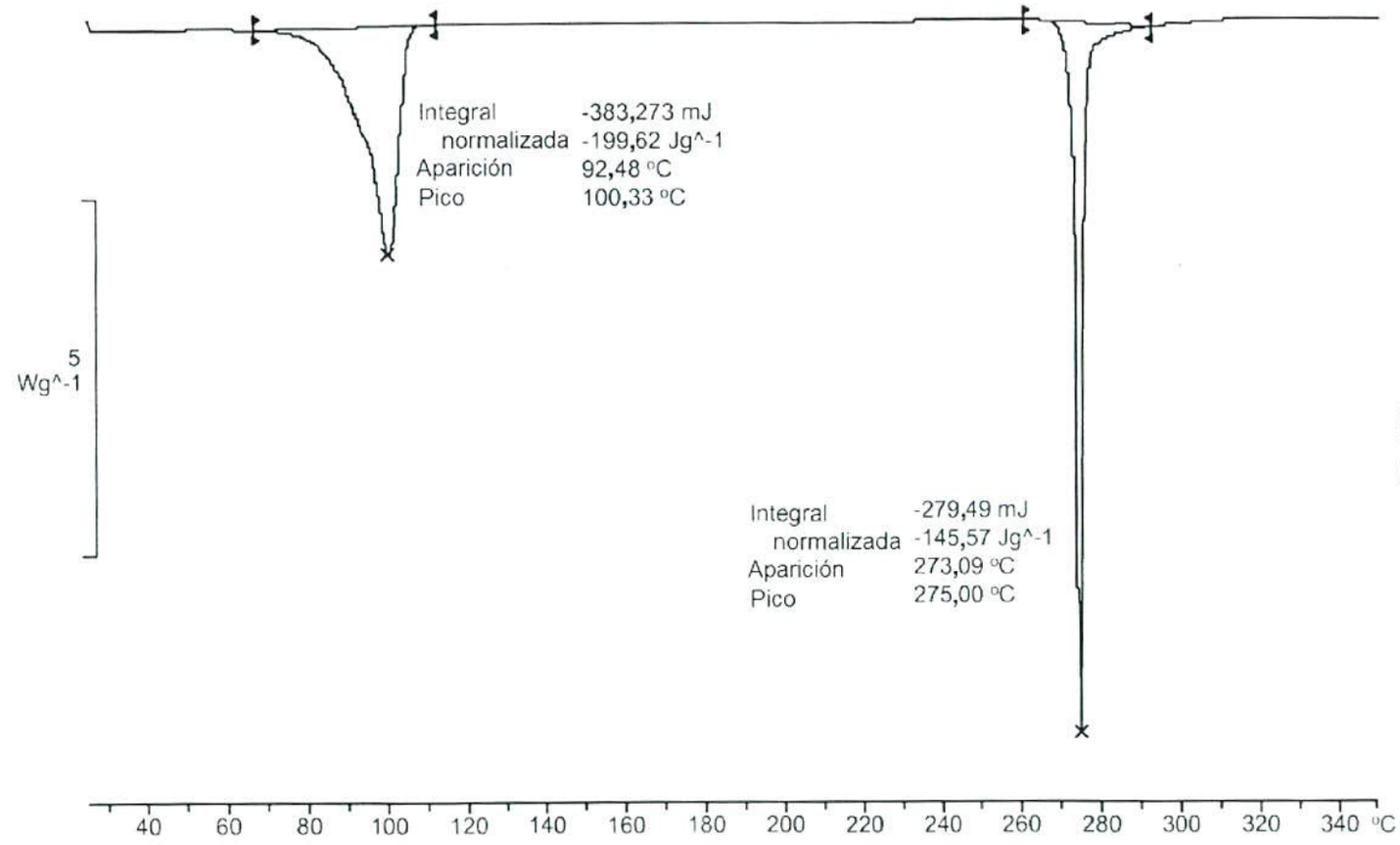

Integral -383,273 mJ
normalizada -199,62 Jg^-1
Aparición 92,48 °C
Pico 100,33 °C
Integral -279,49 mJ
normalizada -145,57 Jg^-1
Aparición 273,09 °C
Pico 275,00 °C
5
Wg^-1
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

FIG. 10

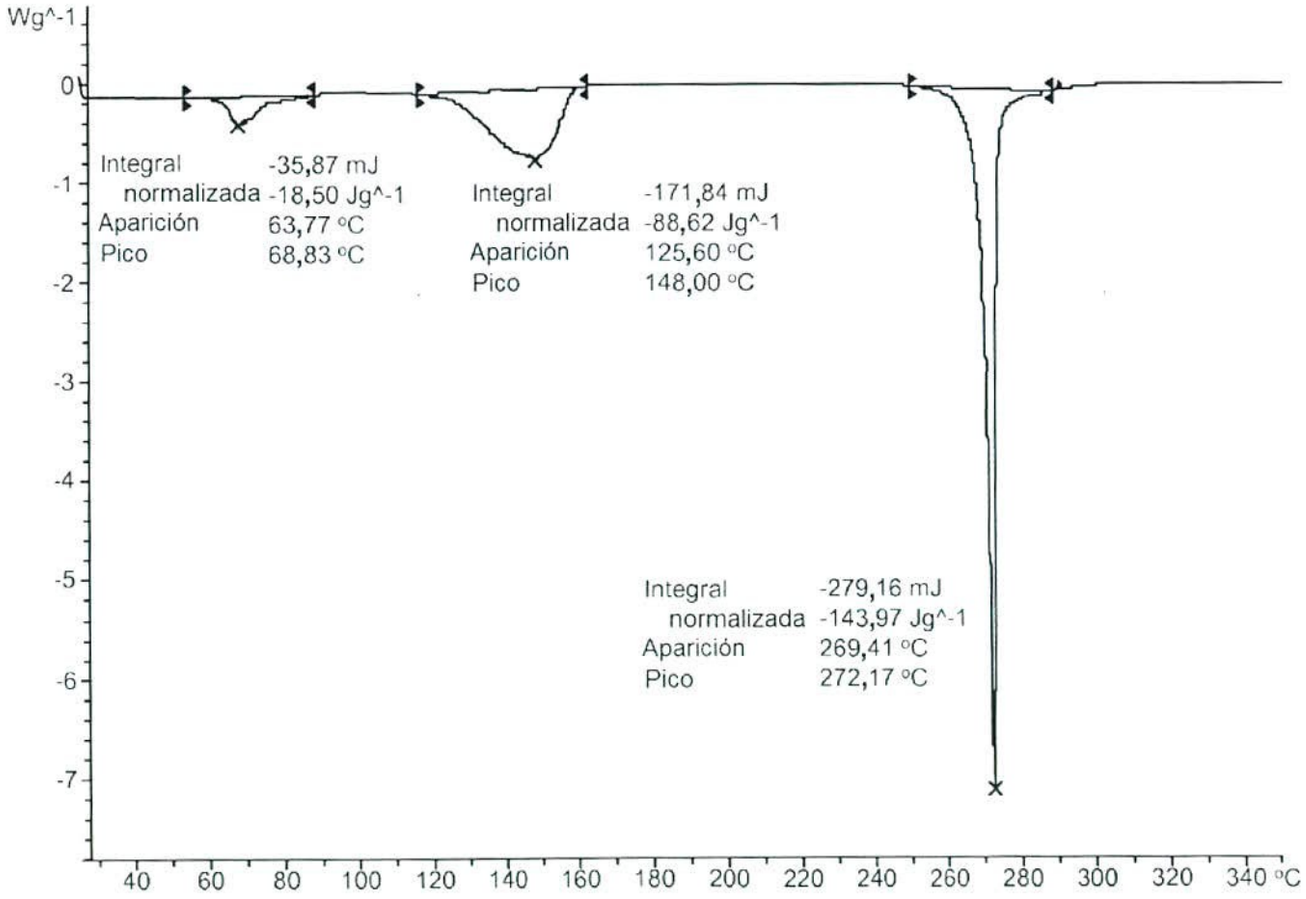

Wg^-1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
Integral -35,87 mJ
normalizada -18,50 Jg^-1
Aparición 63,77 °C
Pico 68,83 °C
Integral -171,84 mJ
normalizada -88,62 Jg^-1
Aparición 125,60 °C
Pico 148,00 °C
Integral -279,16 mJ
normalizada -143,97 Jg^-1
Aparición 269,41 °C
Pico 272,17 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

FIG. 11

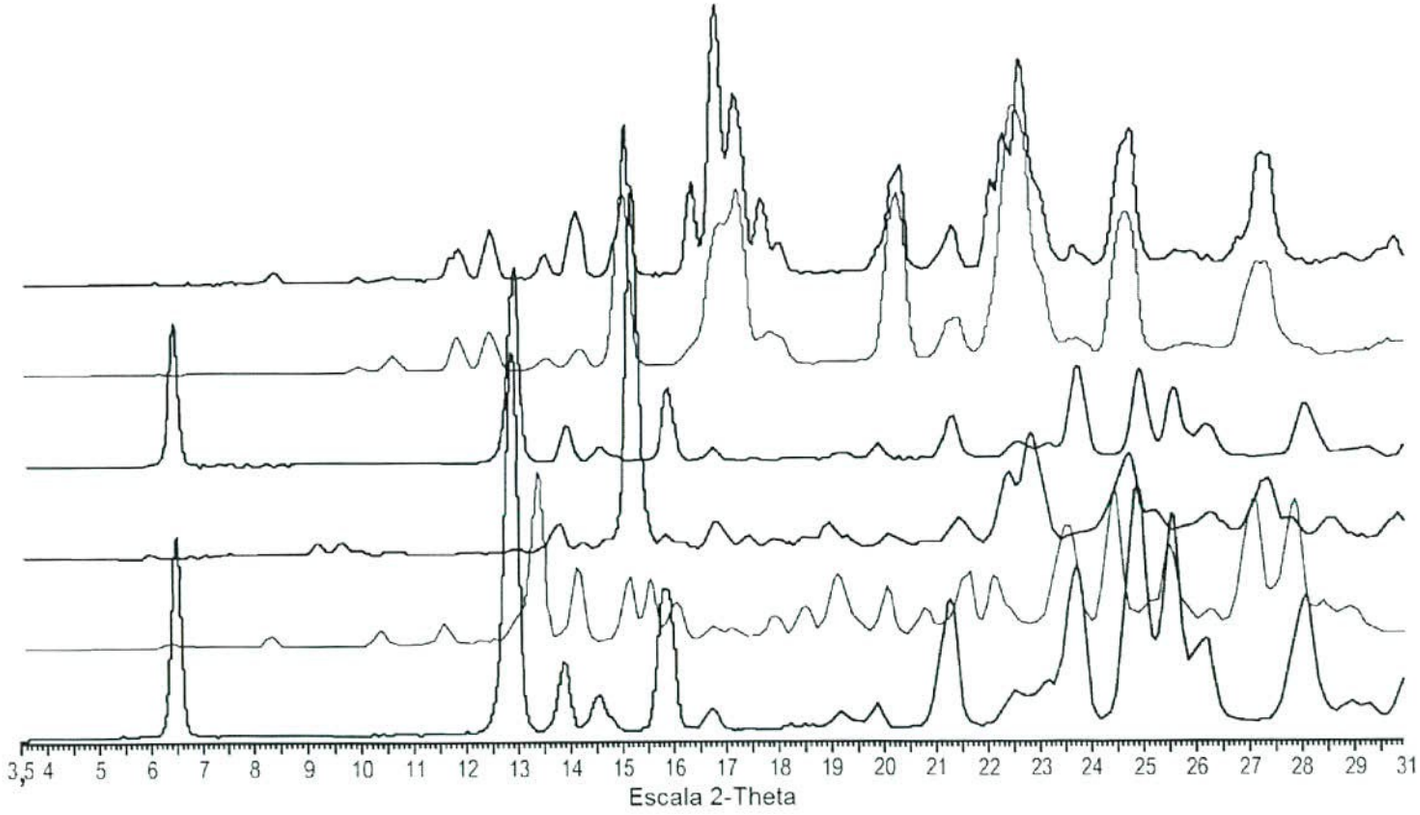

3,5 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 31
Escala 2-Theta

FIG. 12

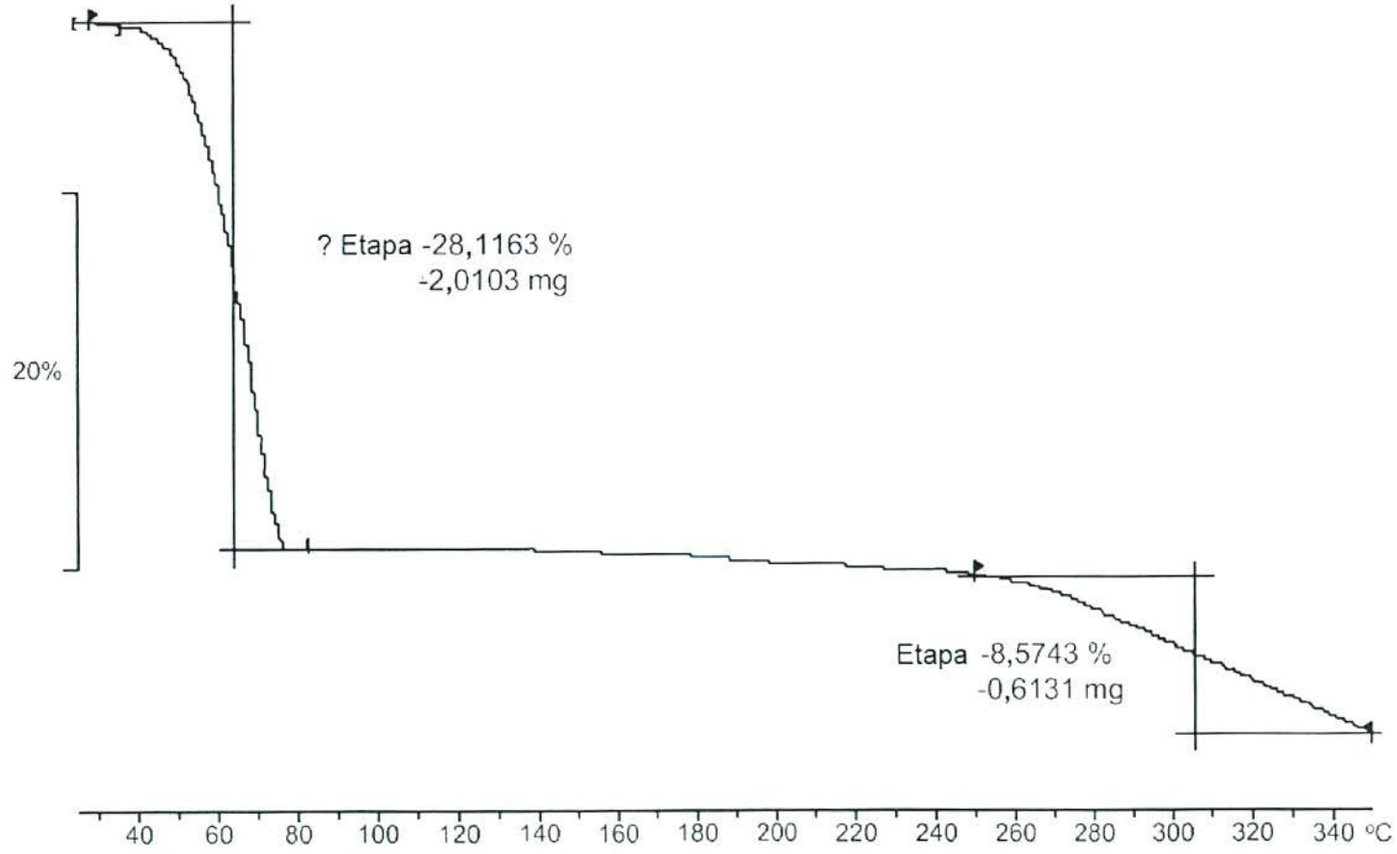

? Etapa -28,1163 %
-2,0103 mg
20%
Etapa -8,5743 %
-0,6131 mg
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

FIG. 13

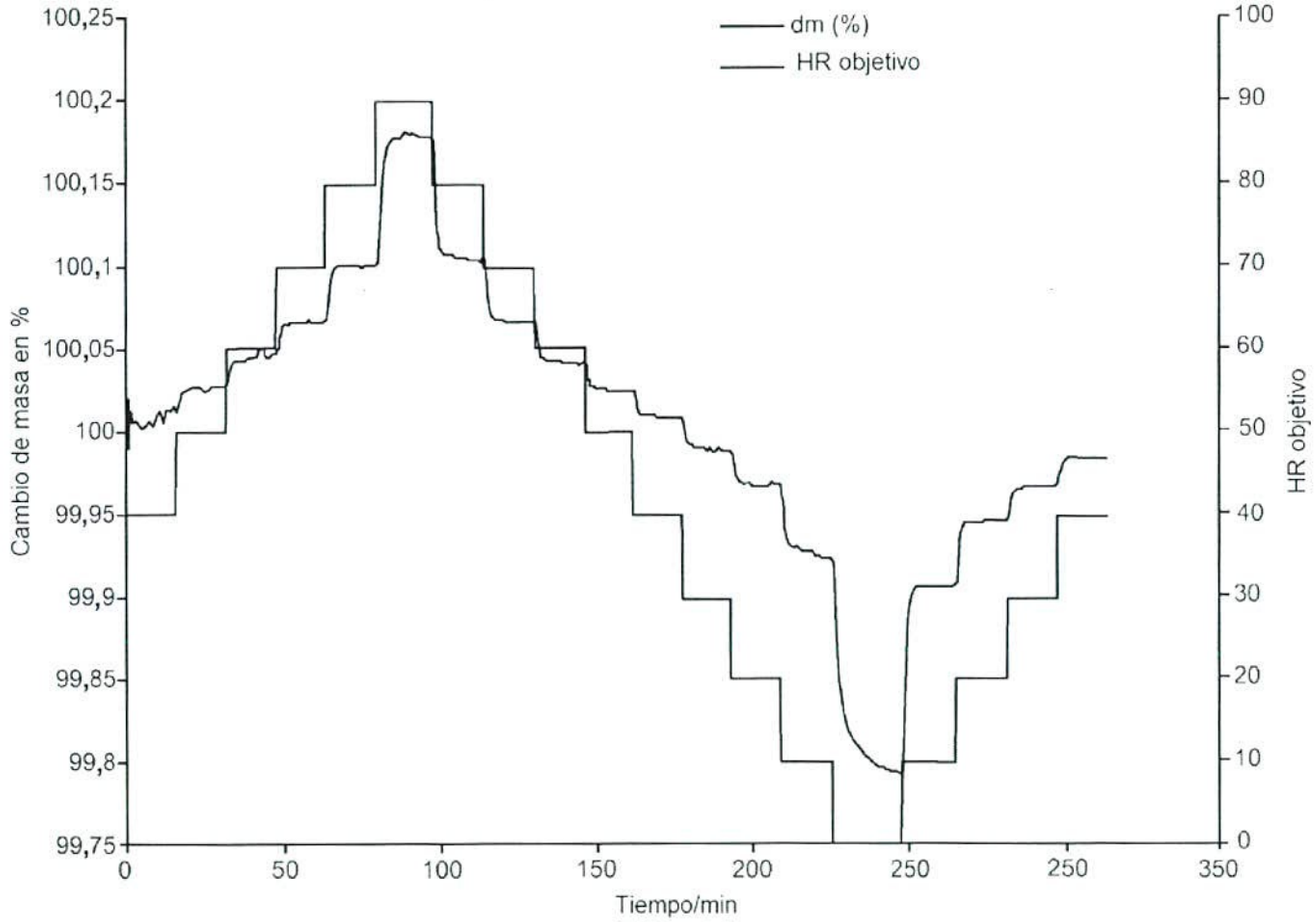

dm (%)
HR objetivo
Cambio de masa en %
HR objetivo
Tiempo/min
100,25
100,2
100,15
100,1
100,05
100
99,95
99,9
99,85
99,8
99,75
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
200
250
250
350

FIG. 14

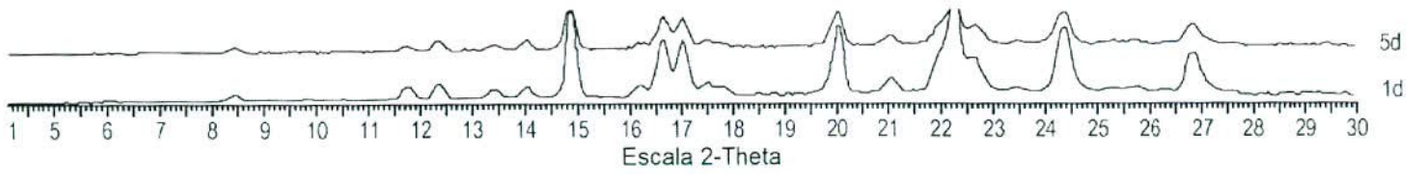

5d
1d
1 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Escala 2-Theta

FIG. 15

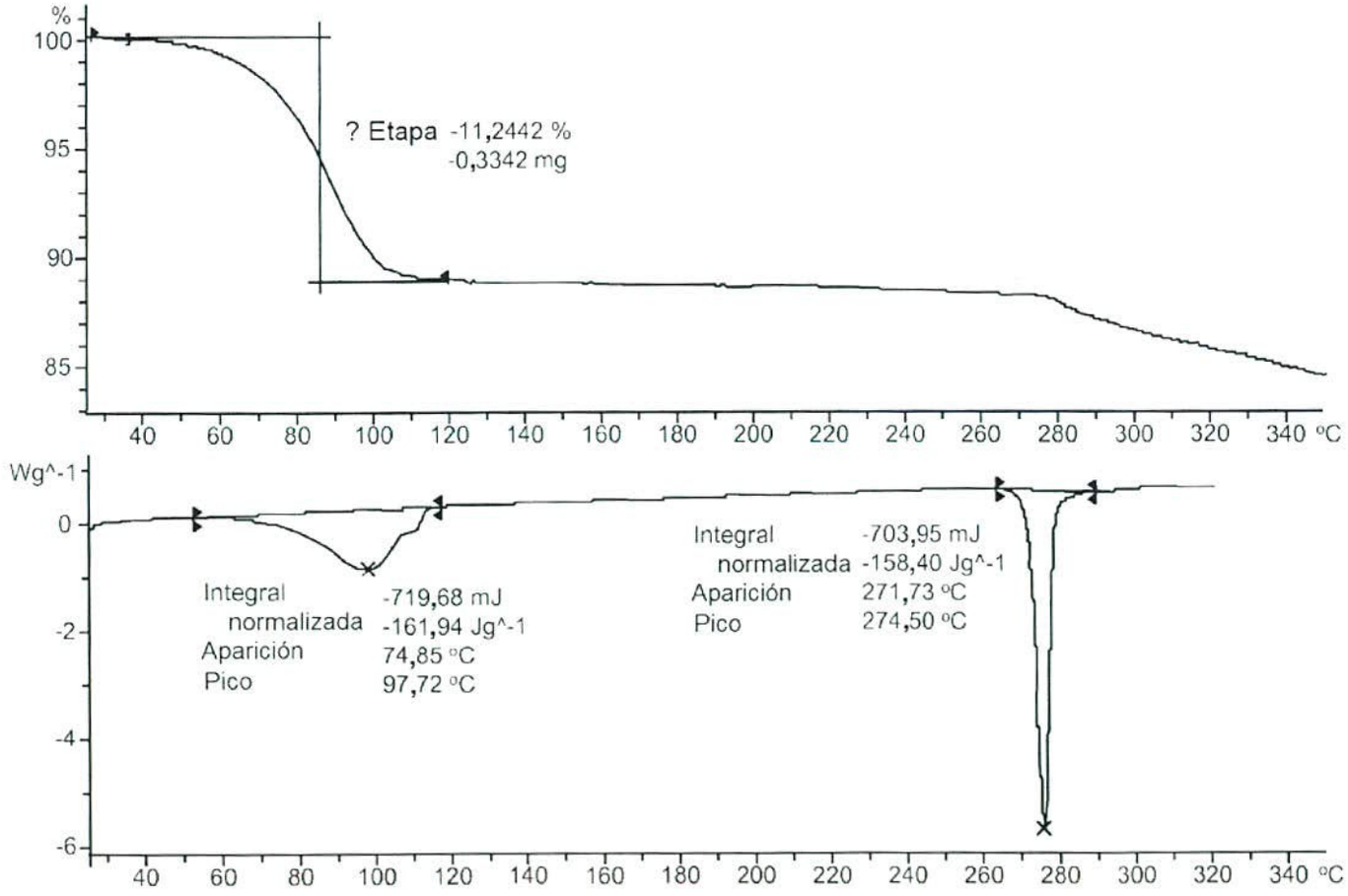

%
100
95
90
85
? Etapa -11,2442 %
-0,3342 mg
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
0
-2
-4
-6
Integral normalizada -719,68 mJ
-161,94 Jg^-1
Aparición 74,85 °C
Pico 97,72 °C
Integral normalizada -703,95 mJ
-158,40 Jg^-1
Aparición 271,73 °C
Pico 274,50 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

FIG. 16

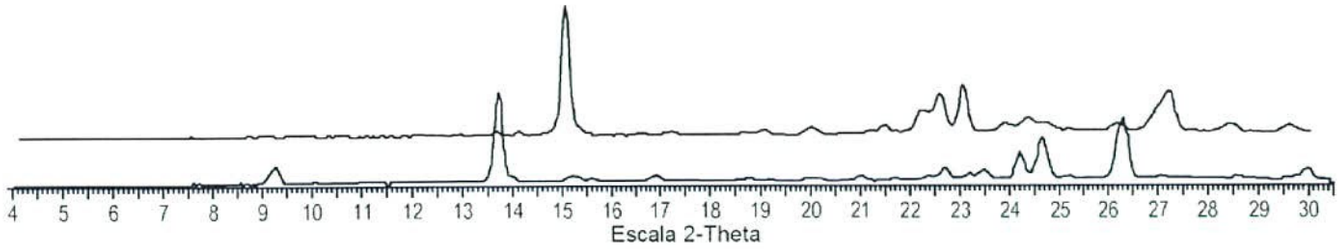

4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Escala 2-Theta

FIG. 17

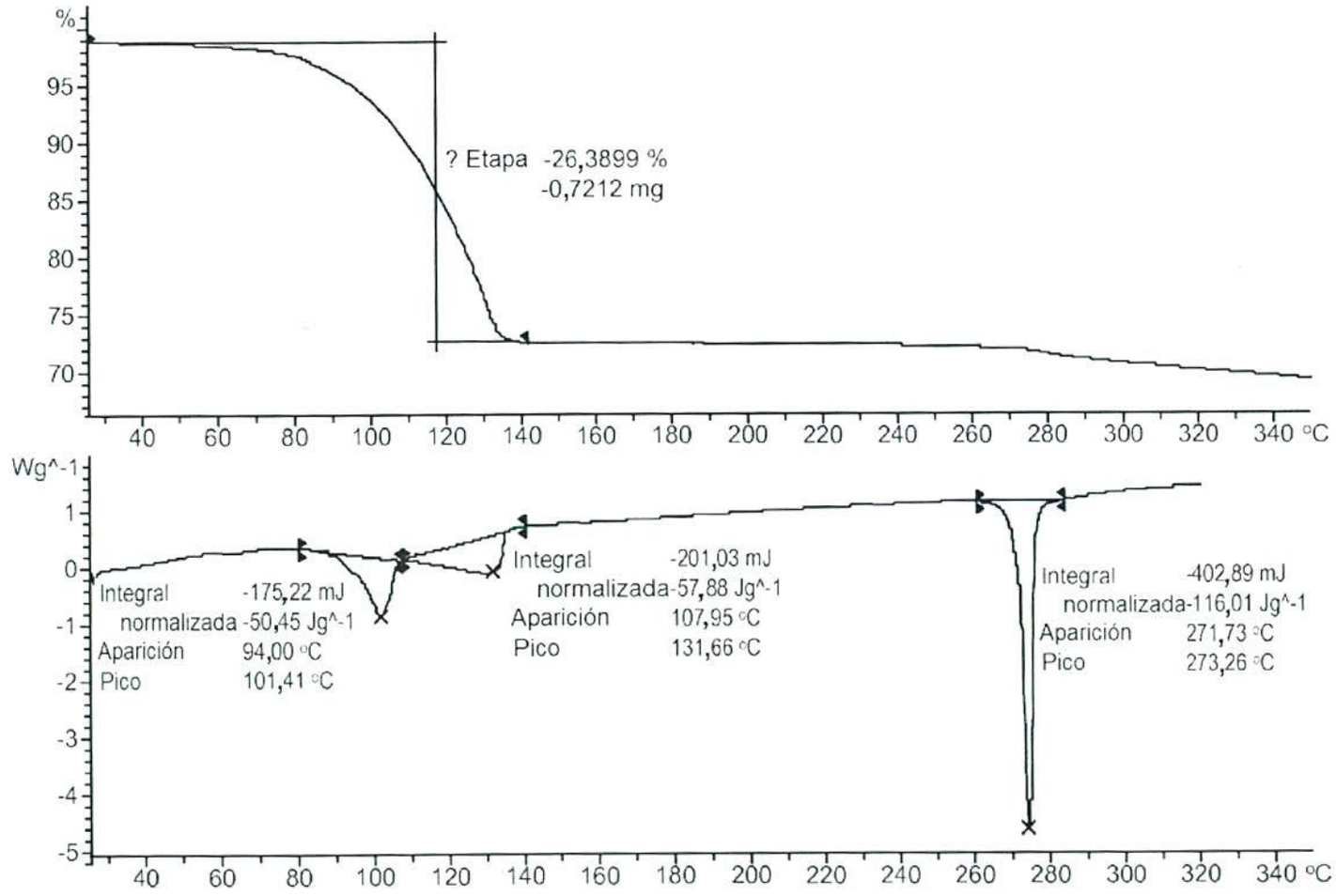

%
95
90
85
80
75
70
? Etapa -26,3899 %
-0,7212 mg
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
Wg^-1
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
Integral -175,22 mJ
normalizada -50,45 Jg^-1
Aparición 94,00 °C
Pico 101,41 °C
Integral -201,03 mJ
normalizada -57,88 Jg^-1
Aparición 107,95 °C
Pico 131,66 °C
Integral -402,89 mJ
normalizada -116,01 Jg^-1
Aparición 271,73 °C
Pico 273,26 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

FIG. 18

192

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 February 2013 (14.02.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/023184 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/52 (2006.01) *A61K 31/535* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/050453

(22) International Filing Date:
10 August 2012 (10.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/522,624 11 August 2011 (11.08.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INTEL-LIKINE, LLC** [US/US]; 10931 North Torrey Pines Road, Suite 103, La Jolla, CA 92037 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **REN, Pingda** [CN/US]; 5534 Havenridge Way, San Diego, CA 92130 (US). **MARTIN, Michael** [US/US]; 2509 Blue Oak Place, San Marcos, CA 92078 (US).

(74) Agents: **WILLIS, Michael** et al.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

WO 2013/023184 A1

(54) Title: KINASE INHIBITOR POLYMORPHS

(57) Abstract: Polymorphs, hydrates, and solvates of chemical compounds that modulate kinase activity, including mTOR activity, and chemical compounds, pharmaceutical compositions, and methods of treatment of diseases and conditions associated with kinase activity, including mTOR activity, are described herein.

193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0016764

Bogotá D.C., Febrero 12 de 2014 - 17:03:19

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	617584870	11/02/2014	71.020.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-051879- -00000-0000
Fecha: 2014-03-11 15:48:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026663

Bogotá D.C., Marzo 10 de 2014 - 17:44:07

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16760	12/02/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16761	12/02/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16762	12/02/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16763	12/02/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16797	12/02/2014		546.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16798	12/02/2014		546.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16799	12/02/2014		546.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16846	12/02/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16847	12/02/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16848	12/02/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16849	12/02/2014		494.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
30	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	930.000.00
				$930.000.00

SON: **NOVECIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-051879- -00000-0000

Fecha: 2014-03-11 15:48:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-051879- -00000-0000
Fecha: 2014-03-11 15:48:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decision 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐