

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com

Dirección: Müllerstr. 178 13353 Berlin

Domicilio/País de constitución: ALEMANIA - BERLIN -
BERLIN

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☒ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ NIT

Número: 888773-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

EE

888773

4 Datos del Inventor

Nombre: Volker SCHULZE

Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com

Dirección:		Emil-Czekowski-Str. 5 16562 Hohen Neuendorf, OT Bergfelde, Alemania		Domicilio/País de constitución:		ALEMANIA - BRANDENBURG - BERGFELDE	
Identificación:							
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA					
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT					
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica					
Número:		-					
5	Inventor(es)						
Apellidos - Nombres				Domicilio			
1.	SCHULZE Volker			ALEMANIA			
2.	BRÜNING Michael			ALEMANIA			
3.	STÖCKIGT Detlef			ALEMANIA			
6	Datos Inventor(es)						
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad		Dirección	
1.	ALEMANIA	BRANDENBURG		BERGFELDE		Emil-Czekowski- Str. 5 16562 Hohen Neuendorf, OT Bergfelde, Alemania	
2.	ALEMANIA	BRANDENBURG		SCHILDOW		Amselweg 31 16552 Schildow, Alemania	
3.	ALEMANIA	BRANDENBURG		POTSDAM		Clara-Zetkin- Strasse. 27 Potsdam 14471, Alemania	
7	Datos del Representante Legal / Apoderado						

Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:	CARRERA. 4 No. 72- 35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 35456344-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/EP2014/061711	Fecha Solicitud:	05/06/2014
Número Publicacion:	WO2014/195408 A1	Fecha Publicacion:	11/12/2014
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13170754.9
			(32) Fecha 06/06/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		16	Pago Reivindicaciones: No
11	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

12 Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos del tipo de las triazolopiridinas sustituidas de la fórmula general (I), que son como se los describe y se los define en la presente, con métodos para prepararlas y con su uso en el tratamiento o la profilaxis de determinadas enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (que también se conoce como quinasa de tirosina y treonina, TTK). Mps-1 es una quinasa de Ser/Thr con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación de la mitosis (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), que permite asegurar una segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A *et al.*, Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del

aparato del huso a través de sus cinetocoros. El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, por lo que impide que las células en mitosis ingresen en la anafase, y que de esta manera completen la división los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula ingresa en la anafase y procede en la mitosis. El punto de verificación de la mitosis consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (con deficiencias en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (con una brotación no inhibida por el benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la quinasa Mps-1 y otros componentes, muchos de los cuales se sobreexpresan en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B *et al.*, *Clinical Cancer Research*, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación de la mitosis ha sido

demostrada a través de un silenciamiento con ARNph, por medio de la genética química y con inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N *et al.*, PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

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

Entonces, la anulación del punto de verificación de la mitosis a través de la inhibición farmacológica de la quinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación de la mitosis representa un nuevo abordaje

para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos, o de otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

En WO 2011/064328, en WO 2011/063907, en WO 2011/063908 y en WO 2013/087579A1 se describen las [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridinas y su uso en la inhibición de la quinasa Mps-1.

Una modalidad preferida para administrar diversas drogas es la vía oral, que puede resultar particularmente cómoda y conveniente. La biodisponibilidad que se obtiene como resultado de una administración oral puede ser tomada como una indicación de la utilidad potencial que puede presentar una forma de dosificación oral de una droga determinada. Cabe aclarar que la biodisponibilidad que puede obtenerse como resultado de una administración oral depende de diversos factores, tales como la solubilidad de los ingredientes activos correspondientes en los medios acuosos, la concentración en la que están presentes dichos ingredientes activos, la medida en la que la forma de dosificación puede disolverse y puede absorberse a través del tracto gastrointestinal y el efecto del

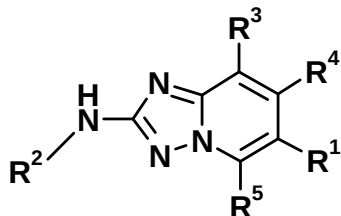
primer pasaje. En este contexto, puede mencionarse que en la técnica existe la necesidad de composiciones farmacéuticas sólidas que comprendan inhibidores de Mps-1, que puedan administrarse por vía oral, que puedan disolverse y absorberse en una medida superior en los mamíferos, que se caractericen por una exposición más elevada, que resulten superiores en el contexto de la variabilidad entre los pacientes y que presenten una eficacia clínica mayor.

RESUMEN DE LA INVENCION

Recientemente, se ha descubierto que con la presente invención, que se describe con mayor detalle más adelante, puede obtenerse una eficacia, una estabilidad metabólica, una capacidad de disolución, una capacidad de absorción y una biodisponibilidad superiores, y que también pueden satisfacerse otras necesidades que han de resultar evidentes para aquellos versados en la técnica.

En un primer aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende:

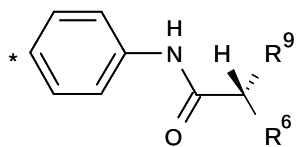
a) un compuesto A de fórmula general (I) :



(I)

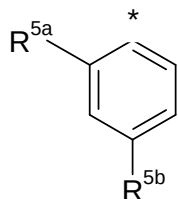
en donde :

R¹ representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

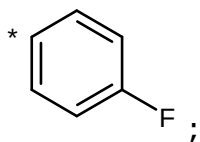
R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₄-alcoxi-, halo-C₁-C₄-alcoxi-, C₁-C₄-alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

-C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)OR⁸, R⁷-

S(=O)₂-;

R⁶ representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo;

R⁷ representa un grupo C₁-C₃-alquilo o ciclopropilo;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

donde dicho grupo C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno;

o

R⁷ y R⁸ junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo o C₁-C₃-alcoxi;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₃-alquilo, hidroxí-C₁-C₃-alquilo, -N(H)R⁸; -N(R⁷)R⁸, N(H)(R⁸)-C₁-C₃-alquilo, N(R⁷)(R⁸)-C₁-C₃-alquilo;

o una sal, hidrato o solvato del mismo;

y

b) una matriz B, donde dicha matriz B consiste en

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

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B es menor a 20 : 80.

En un segundo aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto A de fórmula general (I), *supra*, o una sal, hidrato o solvato del mismo; y
- b) una matriz B, donde dicha matriz B consiste en
 - i. 40% a 60% en peso de polivinilpirrolidona
 - ii. 40% a 60% en peso de croscarmelosa de sodio; y
 - iii. 0% a 5% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B es menor a 20 : 80.

En un tercer aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto A de fórmula general (I), *supra*, o una sal, hidrato o solvato del mismo; y
- b) una matriz B, donde dicha matriz B consiste en
 - i. 95% a 100% en peso de a polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 4000 y 8000; y
 - ii. 0% a 5% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B es menor a 30 : 70.

La presente invención además se relaciona con métodos para preparar composiciones farmacéuticas, y con el uso de dichas composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

El término "C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, iso-pentilo, 2-

metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("C₁-C₄-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("C₁-C₃-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

El término "halo-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado en el cual el término "C₁-C₆-alquilo" tiene los valores que se definen precedentemente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

El término "C₁-C₆-alcoxi" debe entenderse preferentemente como un grupo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(C₁-C₆-alquilo), en

el cual el término "C₁-C₆-alquilo" tiene los valores que se definen precedentemente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

El término "halo-C₁-C₆-alcoxi" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alcoxi lineal o ramificado saturado monovalente, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alcoxi es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, o -OCH₂CF₃.

El término "C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un grupo C₁-C₆-alcoxi, como se define precedentemente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, ter-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.

El término "halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo lineal o ramificado monovalente saturado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

El término "C₂-C₆-alqueno" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y el cual tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("C₂-C₃-alqueno"), debiéndose entender que en el caso en el cual dicho grupo alqueno contiene más de una unión doble, luego dichas uniones dobles pueden estar aisladas o conjugadas entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo,

(Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-
 hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-
 1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-
 metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-
 metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-
 3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-
 metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-
 metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-
 metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-
 metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-
 metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-
 metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-
 1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-
 metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-
 enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-
 metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-
 metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-
 metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-
 metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-
 metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-
 metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-
 metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-
 metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-
 metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-
 metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-

metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletiletenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término “C₂-C₆-alquinilo” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono (“C₂-C₃-alquinilo”). Dicho grupo C₂-C₆-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo,

pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término "C₃-C₆-cicloalquilo" debe entenderse preferentemente como un anillo mono o bicíclico saturado monovalente que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Dicho grupo C₃-C₆-cicloalquilo es por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo hidrocarburo bicíclico. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente una o más uniones dobles por ejemplo cicloalquenilo, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, donde la unión entre dicho anillo y el

resto de la molécula puede ser con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, tanto saturado como insaturado.

El término "anillo heterocíclico", según se lo utiliza en el término "anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros", o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros", por ejemplo, según se lo utiliza en la definición de compuestos de fórmula general (I) como se define aquí, debe entenderse como un anillo monocíclico saturado que contiene un átomo de nitrógeno, donde dicho átomo de nitrógeno es el punto de unión de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno opcionalmente contiene además 1 ó 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O, C(=O) y S. Particularmente, sin limitarse al mismo, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo azetidínico, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros, tal como un anillo pirrolidínico u oxazolidinónico, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros, tal como un anillo piperidínico o morfolínico, por ejemplo; donde se reitera que cualquiera de los anillos que contienen un átomo de nitrógeno precedentemente mencionados puede contener

además 1 ó 2 grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre O, C(=O) y S, S(=O).

Como se definió anteriormente. Como se menciona precedentemente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser parcialmente insaturado, por ejemplo puede contener una o más uniones dobles, tal como, sin limitarse al mismo, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, por ejemplo.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" debe entenderse como un anillo hidrocarburo monocíclico saturado, monovalente que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR', donde R' representa un grupo C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, -C(=O)-(C₁-C₆-alquilo) o -C(=O)-(C₁-C₆-cicloalquilo). Particularmente, dicho anillo puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo precedentemente mencionados (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo precedentemente mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"). Dicho anillo heterocicloalquilo es por ejemplo, un anillo

heterocicloalquilo monocíclico tal como un grupo oxiraniilo, oxetaniilo, aziridinilo, azetidiniilo, tetrahidrofuraniilo, imidazolidiniilo, pirazolidiniilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfoliniilo, ditianiilo, tiomorfoliniilo, piperaziniilo, tritianiilo, o quinuclidiniilo.

El término "arilo" debe entenderse como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "C₆-C₁₄-arilo"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "C₆-arilo"), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "C₉-arilo"), por ejemplo un grupo indaniilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "C₁₀-arilo"), por ejemplo un grupo tetraliniilo, dihidronaftiilo, o naftiilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "C₁₃-arilo"), por ejemplo un grupo fluoreniilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "C₁₄-arilo"), por ejemplo un grupo antraniilo.

El término "heteroarilo" se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono o bicíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos del anillo (un grupo

“heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizininilo, purinilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc. Más particularmente, heteroarilo se selecciona entre piridilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo,

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

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

El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$ ", " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-haloalquilo}$ ", " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$ ", o " $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-haloalcoxi}$ " debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de

carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "C₁-C₆-haloalquilo" o "C₁-C₆-haloalcoxi" aún más particularmente C₁-C₂.

De manera similar, según se lo utiliza aquí, el término "C₂-C₆", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "C₂-C₆-alquenilo" y "C₂-C₆-alquinilo", debe entenderse como un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₂-C₆" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

Además, según se lo utiliza aquí, el término "C₃-C₆", según se lo utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C₃-C₆-cicloalquilo", debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de

carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

Como se lo usa en la presente, el término "grupo saliente" hace referencia a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferiblemente, el grupo saliente se selecciona del grupo que comprende un grupo halógeno, particularmente cloro, bromo o iodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanosulfoniloxilo, (4-bromobenceno)sulfoniloxilo, (4-nitrobenceno)sulfoniloxilo, (2-nitrobenceno)-sulfoniloxilo, (4-isopropilbenceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)-sulfoniloxilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfoniloxilo, (4-tertbutilbenceno)sulfoniloxilo, benzenosulfoniloxilo y (4-metoxibenceno)sulfoniloxilo.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "PG¹" hace referencia a un grupo que es apropiado para proteger las unidades de hidroxilo, que por ejemplo, puede tomar la forma de un grupo TMS (trimetilsililo) o de un grupo TBDPS (terbutildifenilsililo), según se

describe, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley, 1999.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "PG²" hace referencia a un grupo que es apropiado para proteger las unidades de amino, que por ejemplo, puede tomar la forma de un grupo Boc (terbutiloxicarbonilo), según se describe, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley, 1999.

Como se lo usa en la presente, el término "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como "una, dos, tres, cuatro o cinco veces", particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces".

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos

materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltártarico, ditoluiltartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de

utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

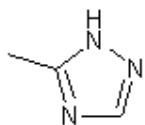
Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* **45**, 11-30, 1976).

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada usual o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e iodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las cuales se incorporan uno o más isótopos

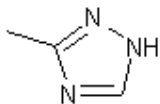
radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución en tejidos de drogas y/o sustratos. Los isótopos tritiados y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad para prepararlos y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede generar ciertas ventajas terapéuticas que resulten de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferido en ciertas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden generalmente ser preparadas por procedimientos convencionales conocidos por una persona con experiencia en el arte tal como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H o incluso como una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad. Cualquier compuesto

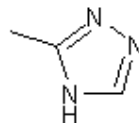
que contenga una unidad de triazol, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H, como un tautómero 4H o incluso como una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad.



tautómero 1H



tautómero 2H



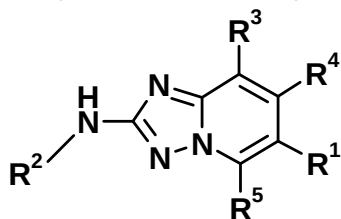
tautómero 4H

La presente invención abarca todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

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

Compuestos A

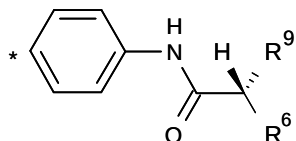
Una composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto A de fórmula general (I) :



(I)

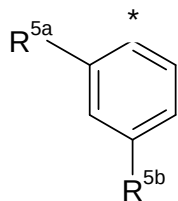
en donde :

R¹ representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

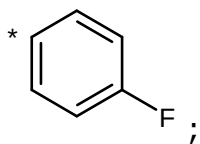
R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₄-alcoxi-, halo-C₁-C₄-alcoxi-, C₁-C₄-alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

-C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)OR⁸, R⁷-

S(=O)₂-;

R⁶ representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo;

R^7 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo o ciclopropilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo;

donde dicho grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno;

o

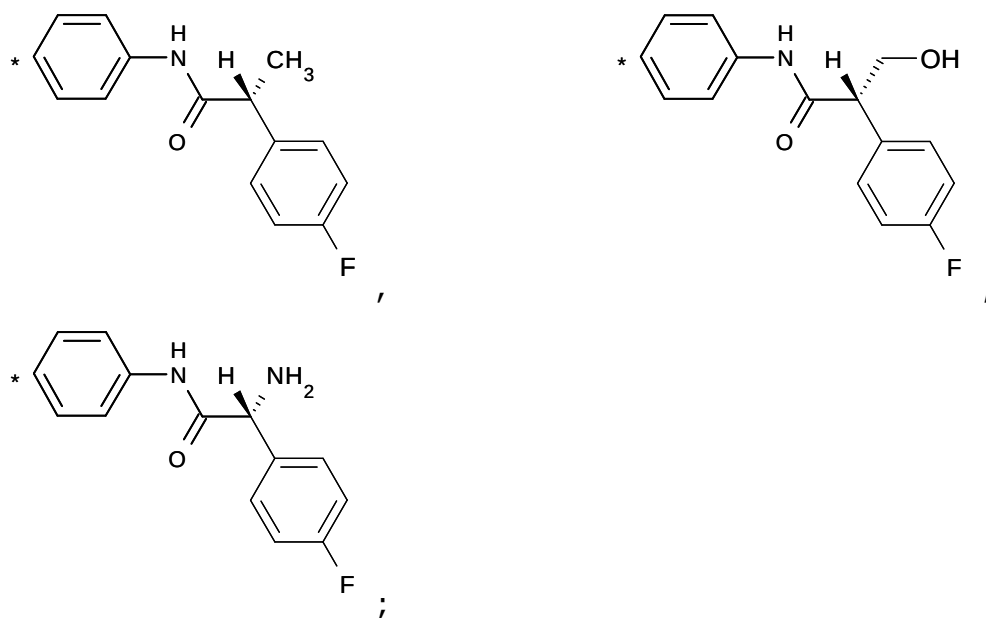
R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C_1 - C_3 -alquilo, halo- C_1 - C_3 -alquilo o C_1 - C_3 -alcoxi;

R^9 representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_3 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_3 -alquilo, $-N(H)R^8$; $-N(R^7)R^8$, $N(H)(R^8)$ - C_1 - C_3 -alquilo, $N(R^7)(R^8)$ - C_1 - C_3 -alquilo;

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

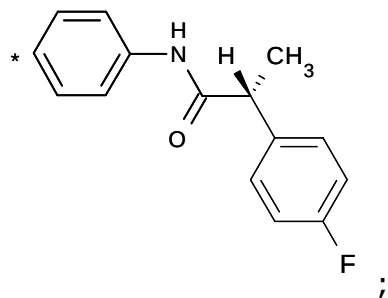
El compuesto A es el ingrediente activo de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. El compuesto A de fórmula general (I) es un inhibidor muy efectivo de Mps-1 quinasa como se muestra en la presente.

En una forma de realización preferida, R^1 representa un grupo seleccionado entre:



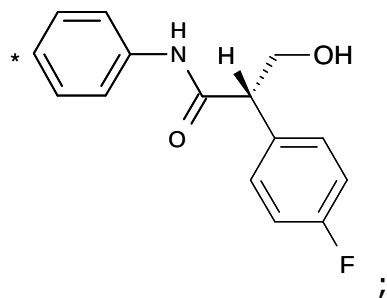
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^1 representa



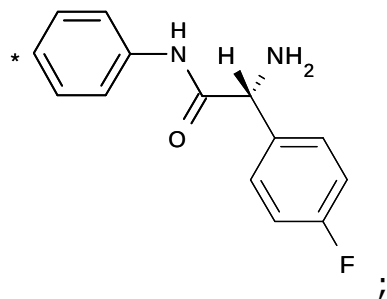
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^1 representa



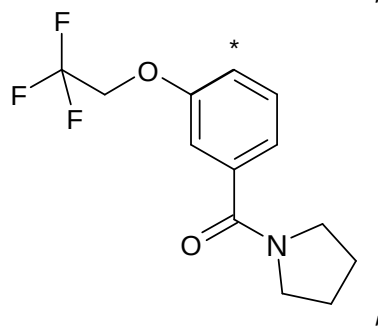
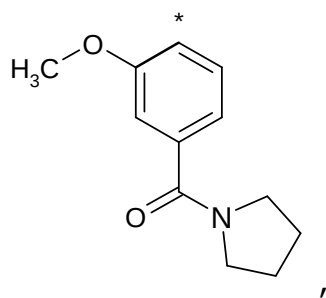
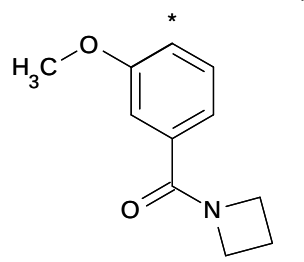
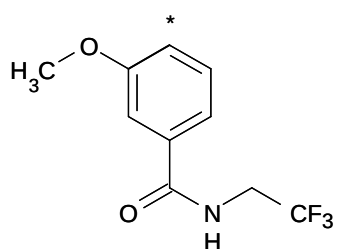
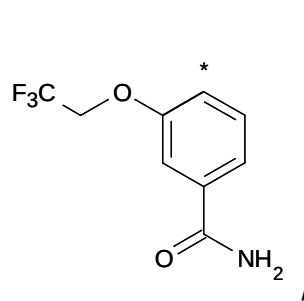
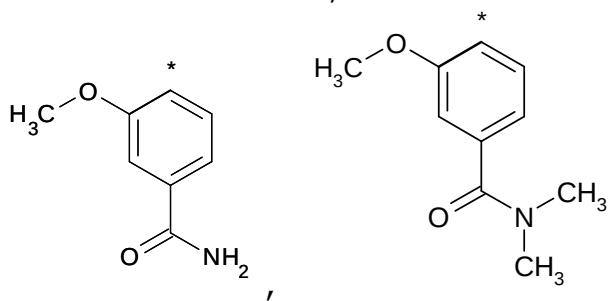
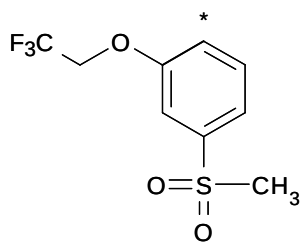
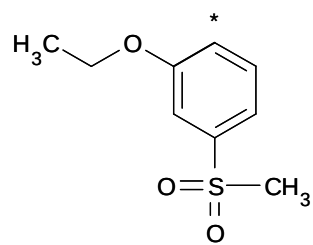
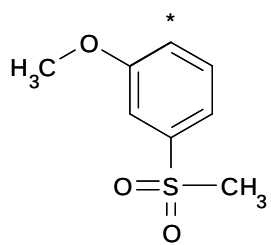
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

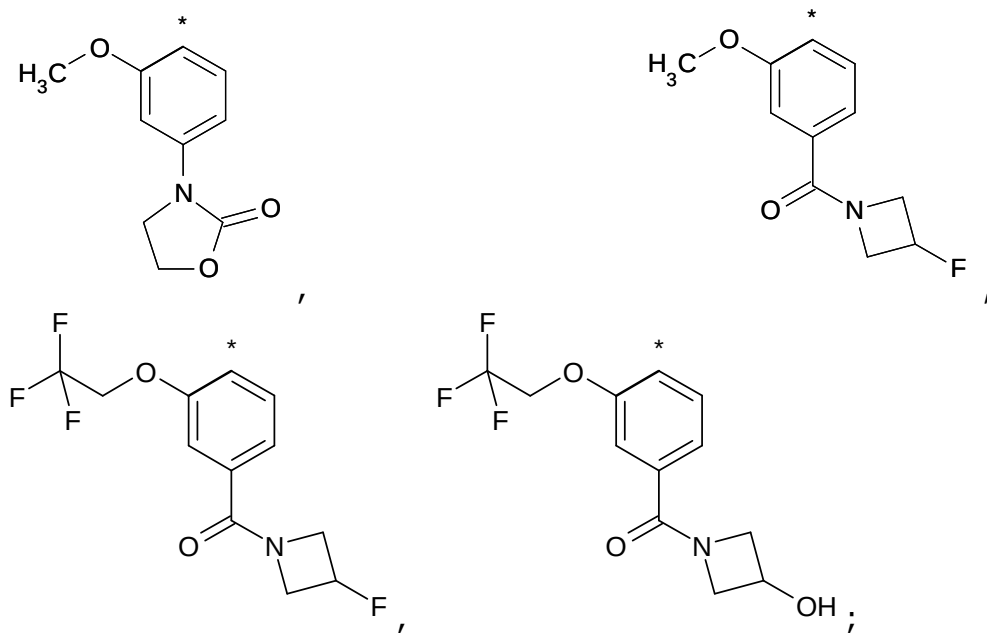
En otra forma de realización preferida, R^1 representa



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

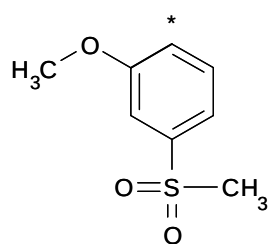
En otra forma de realización preferida, R^2 representa un grupo seleccionado entre:





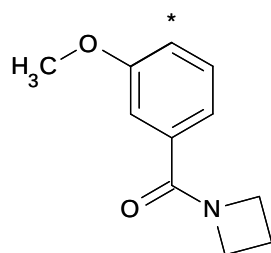
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^2 representa



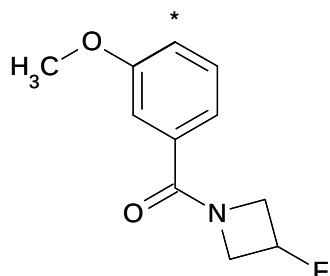
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^2 representa



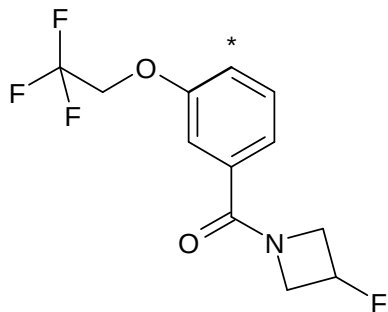
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R² representa



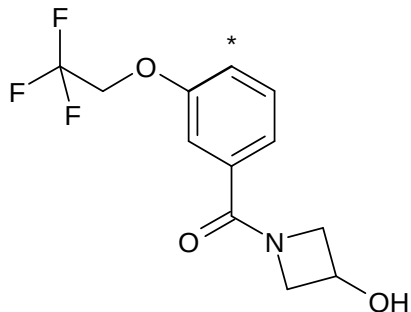
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R² representa



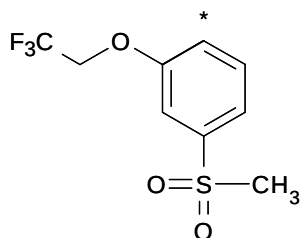
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R² representa



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^2 representa



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_3 -alcoxi-, halo- C_1 - C_3 -alcoxi-, C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_2 -alcoxi-, halo- C_1 - C_2 -alcoxi-, C_1 - C_2 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_3 -alcoxi-, halo- C_1 - C_3 -alcoxi-.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre:

C_1 - C_2 -alcoxi-, halo- C_1 - C_2 -alcoxi-.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo metoxi- o etoxi- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o

diferente, con un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferido es F.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: metoxi-, etoxi-, F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: metoxi-, F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa metoxi-.

En otra forma de realización preferida, R^{5a} representa F_3C-CH_2-O- .

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $R^7-S(=O)_2-$; en donde R^7 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa un grupo $R^7-S(=O)_2-$; en donde R^7 representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-C(=O)N(H)R^8$; en donde R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3 -alquilo o C_3-C_6 -cicloalquilo, donde dicho grupo C_1-C_3 -alquilo o C_3-C_6 -cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferido es F.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-C(=O)N(H)R^8$; en donde R^8 representa un átomo de

hidrógeno o un grupo C₁-C₃-alquilo, donde dicho grupo C₁-C₃-alquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferido es F.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa -C(=O)N(H)R⁸; en donde R⁸ representa un grupo seleccionado entre: -CH₃, -CF₃, -C₂H₅, -CH₂CF₃.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa -C(=O)NR⁸R⁷; en donde R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₃-alquilo o halo-C₁-C₃-alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa -C(=O)NR⁸R⁷; en donde R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que se unen representan un anillo heterocíclico de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₃-alquilo o halo-C₁-C₃-alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa -C(=O)NR⁸R⁷; en donde R⁷ y R⁸ junto con el átomo de N al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente

sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-C(=O)NR^7R^8$; en donde R^7 y R^8 junto con el átomo de N al que se unen representan un anillo heterocíclico de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de flúor.

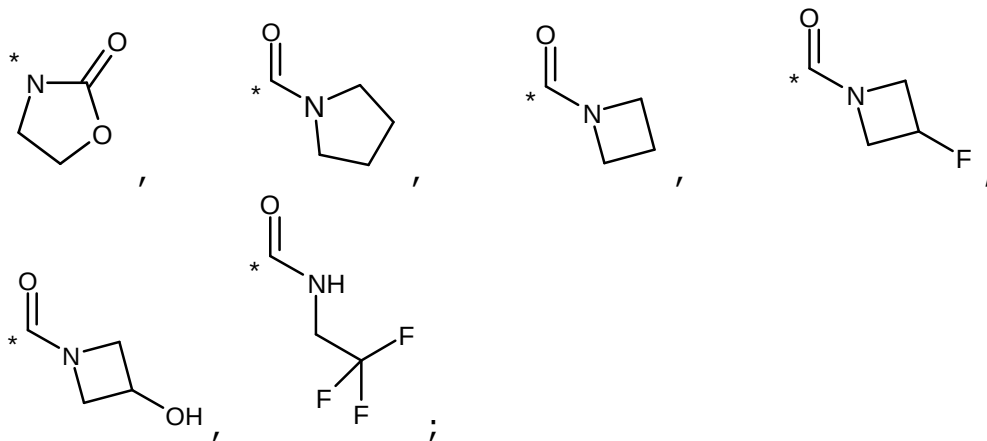
En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-N(R^7)C(=O)OR^8$; en donde R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C_1 - C_3 -alquilo o halo- C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-N(R^7)C(=O)OR^8$; en donde R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno, un grupo C_1 - C_3 -alquilo o halo- C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $-N(R^7)C(=O)OR^8$; en donde R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} se selecciona entre:

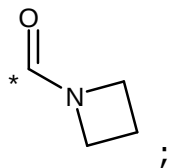
$H_3C-S(O)_2-$, $H_2N-C(O)-$, $(CH_3)_2N-C(O)-$,



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

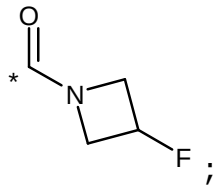
En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa $H_3C-S(O)_2-$.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa



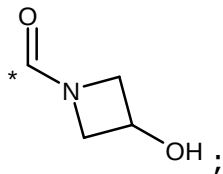
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa



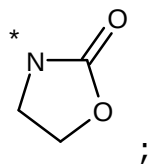
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa



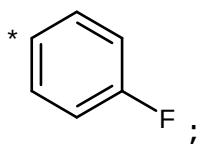
donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^{5b} representa



donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^6 representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra forma de realización preferida, R^7 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^7 representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_6 -alquilo, donde dicho grupo C_1 - C_6 -alquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferida, R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_3 -alquilo, donde dicho grupo C_1 - C_3 -alquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno.

En otra forma de realización preferida, R^9 representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_3 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_3 -alquilo, $-N(H)R^8$, $N(H)(R^8)$ - C_1 - C_3 -alquilo.

En otra forma de realización preferida, R^9 representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_3 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_3 -alquilo, $-N(R^{10})R^{10}$, $-C_1$ - C_2 -alquil- $N(R^{10})R^{10}$; en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, R^9 representa un grupo seleccionado entre: metilo, hidroxí- C_1 - C_2 -alquilo, $-N(R^{10})R^{10}$, $-C_1$ - C_2 -alquil- $N(R^{10})R^{10}$; en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, R^9 representa un grupo seleccionado entre: metilo, $HO-CH_2-$, H_2N-CH_2- , $-NH_2$.

En otra forma de realización preferida, R^9 representa un grupo seleccionado entre: metilo, $HO-CH_2-$, $-NH_2$.

En otra forma de realización preferida, R⁹ representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida, R⁹ representa un grupo HO-CH₂-.

En otra forma de realización preferida, R⁹ representa un grupo -NH₂.

Como es sabido por los especialistas en la materia, el peso molecular de un compuesto muchas veces influye sobre la biodisponibilidad; véase por ejemplo *Rule de five* (Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J.; Adv. Drug Deliver. Rev. 1997, 23, 3). Como se ha demostrado experimentalmente, no existe un límite claro a un peso molecular de 500 que separe los compuestos con baja biodisponibilidad de aquellos con valores aceptables. Sin embargo, se ha demostrado que una mayor biodisponibilidad está asociada con un bajo peso molecular (véase por ejemplo Veber et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2615-2623). En una forma de realización preferida, la invención se relaciona entonces con compuestos de fórmula (I), *supra*, donde el peso molecular es menor a 655. En otra forma de realización preferida, el peso molecular del compuesto de fórmula (I), *supra*, es menor a 630, más preferentemente menor a 600, con preferencia máxima menor a 590.

Debe comprenderse que la presente invención también se

relaciona con cualquier combinación de las formas de realización preferidas que se han descrito.

Aun más particularmente, la presente invención cubre composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos A que se describen en la sección de Ejemplos de esta divulgación, *infra*.

Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el compuesto A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2*R*)-*N*-[4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]propanamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,

(2*R*)-*N*-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2*R*)-*N*-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(-)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2*R*)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-{4-[2-({4-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}propanamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2S)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2S)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)-3-
hidroxipropanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-
(metilsulfonyl)-2-(2,2,2-
trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-
il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-
il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-
il)carbonil]-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)etanamida,

(2R)-2-amino-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-
metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-
il)fenil]-2-(4-fluorofenil)etanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-
(pirrolidin-1-
ilcarbonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-
il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-
il)carbonil]-2-(2,2,2-
trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-
a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)etanamida, y

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

o una sal, hidrato o solvato de los mismos.

En otra forma de realización preferida, el compuesto A es (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida.

En otra forma de realización preferida, el compuesto A es (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida.

En otra forma de realización preferida, el compuesto A es (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida.

En otra forma de realización preferida, el compuesto A es (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}-amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)-propanamida.

El compuesto A de fórmula general (I) o una sal, hidrato o solvato del mismo, puede estar presente en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en forma parcial o completamente amorfa y/o una modificación cristalina metaestable termodinámicamente. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente comprende el ingrediente activo en forma amorfa y/o en forma de una modificación cristalina metaestable en una cantidad de al menos 50%, particularmente preferentemente más que 50%, en particular al menos 90%, en base a la cantidad total de ingrediente activo presente.

Matriz B

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una matriz B. El término "matriz", como se lo utiliza en la presente, hace referencia a excipientes poliméricos, excipientes no poliméricos, y combinaciones de los mismos, capaces de disolver o dispersar un compuesto A.

La tarea de la matriz es mantener el compuesto A en un estado soluble en agua o en un estado en donde el compuesto A es soluble en el medio fisiológico, respectivamente. Se supone que un compuesto A disuelto o dispersado en una matriz de acuerdo con la presente invención se mantiene en forma amorfa y/o una

modificación cristalina metaestable y se evita que forme una modificación cristalina estable termodinámicamente: en la medida que la mayor proporción de la cantidad del compuesto A presente en una composición farmacéutica no forme una modificación cristalina estable termodinámicamente pero se mantenga en forma amorfa o en una modificación cristalina metaestable, es lo suficientemente soluble en agua (soluble en el medio fisiológico) para actuar como ingrediente activo en una composición farmacéutica.

Composiciones basadas en PEG/PVP

En un primer aspecto, la matriz B consiste en

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

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

polietilenglicol, y 20% en peso de polivinilpirrolidona, contiene 0% de agua y 0% de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

En una forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

- i. 80% a 95% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 100 y 800;
- ii. 0% a 20% en peso de polivinilpirrolidona; y

- iii. 0% a 3 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

- i. 80% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 100 y 800;
- ii. 20% en peso de polivinilpirrolidona.

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en 100% polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 100 y 800.

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

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

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

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

Históricamente, ha sido difícil determinar el peso molecular de la polivinilpirrolidona. De este modo, se adoptó el valor K para clasificar los diversos pesos moleculares de los polímeros PVP. El valor K, una función del grado promedio de polimerización y la viscosidad intrínseca del polímero, se calcula a partir de la viscosidad cinemática de una solución acuosa de polímero. Se encuentran disponibles comercialmente productos de diferentes valores K, por ejemplo K12, K17, K25, K30, y K90. BASF comercializa estos productos bajo la marca Kollidon®.

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

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

En otra forma de realización preferida, la polivinilpirrolidona es PVP K25.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), *supra*, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B como se define *supra*; donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es menor a 20 : 80.

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

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 15 : 85.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 10 : 90.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 5 : 95.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 3 : 97.

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

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

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

Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser por ejemplo antioxidantes, agentes reguladores, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, etc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los especialistas en la materia y se describen *inter alia* en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora a la presente a modo de referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

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

Composiciones obtenidas por precipitación simultánea

En un segundo aspecto, la matriz B consiste en

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

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

En una forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en

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

De acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), *supra*, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B como se define *supra*; donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B menor a 20 : 80.

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

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 15 : 85.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 12 : 88.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 10 : 80.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 9 : 91.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 2 : 98 y 8 : 92.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 3 : 97 y 7 : 93.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 4 : 96 y 6 : 94.

La matriz B comprende polivinilpirrolidona y croscarmelosa de sodio. el objetivo de la matriz B es mantener el ingrediente activo en un estado en donde es soluble en agua o soluble en el medio fisiológico, respectivamente. Por lo tanto, se considera que la

matriz B tiene un efecto estabilizante sobre la forma amorfa o meta-cristalina del ingrediente activo (compuesto A).

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

Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser por ejemplo antioxidantes, agentes reguladores, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, etc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los especialistas en la materia y se describen *inter alia* en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora a la presente a modo de referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

La cantidad máxima de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que puede agregarse a la matriz

B sin perder el efecto estabilizante se puede determinar por experimentos de rutina. Se considera que usualmente una cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de hasta 5% en peso tiene un efecto nulo o despreciable sobre el efecto estabilizante de la matriz B.

Composiciones obtenidas por fusión con PEG

En un tercer aspecto, la matriz B consiste en 75% a 100% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 4000 y 8000 y 25% a 0% de polivinilpirrolidona, preferentemente Kollidon 25.

En una forma de realización preferida, la matriz B consiste en 95% a 100% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 4000 y 8000.

En otra forma de realización preferida, la matriz B consiste en 97% a 100% en peso de polietilenglicol.

En otra forma de realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de entre 4500 y 7500.

En otra forma de realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de entre 5000 y 7000.

En otra forma de realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de entre 5500 y 6500.

En otra forma de realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 6000.

De acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto A de fórmula general (I), *supra*, o una sal, hidrato o solvato del mismo, y una matriz B como se define *supra*; donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es menor a 30 : 70.

En una forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 30 : 70.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 1 : 99 y 25 : 75.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 2 : 98 y 24 : 76.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base

libre de solvente a la matriz B es entre 3 : 97 y 23 : 77.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 4 : 96 y 22 : 78.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 5 : 95 y 21 : 79.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 5 : 95 y 20 : 80.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 6 : 94 y 17 : 83.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 7 : 93 y 16 : 84.

En otra forma de realización preferida, la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base

libre de solvente a la matriz B es entre 7 : 93 y 15 : 85.

La matriz B consiste principalmente en polietilenglicol. El objetivo de la matriz B es mantener el ingrediente activo en un estado soluble en agua o soluble en los medios fisiológicos. Como consecuencia, se considera que la matriz B ejerce un efecto de estabilización sobre las formas amorfas o metacristalinas del ingrediente activo (el compuesto A).

Ha de ser posible agregarle uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales a la matriz B sin que se pierda su efecto de estabilización.

Entre los ejemplos de los tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden agregársele a la matriz B, pueden mencionarse los antioxidantes, los agentes amortiguadores, los colorantes, los saborizantes y los agentes colorantes, entre otros.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables han de resultar bien conocidos para aquellos versados en la técnica. Se los describe, entre otras publicaciones, en Powell, M. F., et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1998, 52(5), 238-311, en Strickley, R. G., *Parenteral Formulations of Small*

Molecule Therapeutics Marketed in the United States, Parte 1, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1999, 53(6), 324-349, y en Nema, S. et al., Excipients and Their Use in Injectable Products, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 1997, 51(4), 166-171, todas las cuales se incorporan en la presente a modo de referencia.

La cantidad máxima de los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que pueden agregársele a la matriz B sin que se pierda su efecto de estabilización puede determinarse por medio de experimentos de rutina. Se considera que la presencia de una proporción de a lo sumo 5% de cualquiera de estos excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales usualmente no está asociada a un efecto significativo.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden prepararse sobre la base de una variedad de métodos apropiados para elaborar dispersiones sólidas que han de resultar conocidos en la técnica, como es el caso de la tecnología de mezcla con fusión, la extrusión de mezclas fundidas calientes o la precipitación simultánea, entre otras.

Para obtener los efectos farmacológicos deseados, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse en los pacientes que lo necesitan por vía oral, y han de resultar superiores a las formulaciones convencionales desde el punto de vista de la capacidad de liberar las drogas, la biodisponibilidad, la variabilidad entre los pacientes o la eficacia en los mamíferos.

Para el propósito de la presente invención, un paciente se define como un mamífero, tal como un ser humano, en el que es necesario tratar una afección o una enfermedad en particular, lo que de hecho puede abarcar un procedimiento profiláctico.

En el contexto de una administración oral, las dispersiones sólidas que se describen en la presente pueden formularse como preparaciones sólidas o líquidas, como es el caso de los polvos, los gránulos, los pellets, la tabletas, las cápsulas, las grageas, las tabletas masticables, las tabletas efervescentes, las tabletas dispersables, las pastillas, las obleas, las mezclas fundidas, las soluciones, las suspensiones o las emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con una variedad de métodos apropiados para elaborar composiciones farmacéuticas que han de resultar conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de los

tipos de excipientes que pueden usarse para elaborar las dispersiones sólidas, pueden mencionarse los aglutinantes, los rellenos, los lubricantes, los desintegrantes, los solventes, los agentes tensioactivos, los emulsionantes, los espesantes, los estabilizadores, los deslizantes, los materiales de recubrimiento, los edulcorantes, los saborizantes y los colorantes.

Sobre la base de la información que se provee en la presente, aquellos versados en la técnica han de poder utilizar la presente invención en la mayor medida posible. Una formulación que comprende un compuesto A de fórmula (I), o una sal, un hidrato o un solvato de éste, que puede administrarse por vía oral, puede administrarse en una dosis de 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1 g o más por día. Para este propósito, por ejemplo, puede modificarse la composición o el tamaño de las tabletas o de las cápsulas y/o pueden administrarse múltiples tabletas o cápsulas por día en los pacientes que lo necesitan. Como alternativa, por ejemplo, si el régimen de dosificación óptimo ya no puede ser cumplido con una tableta o una cápsula con un tamaño factible, las formulaciones en forma de dispersiones sólidas pueden administrarse en forma de polvos, de gránulos, de tabletas efervescentes, de tabletas dispersables o de

dispersiones, en cuyo caso pueden combinarse con los vehículos líquidos apropiados antes de usarlas.

Método para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención se relaciona con un método para usar una nueva composición farmacéutica de la presente invención para tratar trastornos hiperproliferativos de mamífero, incluido el cáncer. Este método comprende administrar la composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida a un mamífero que la necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad eficaz para el tratamiento del.

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

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas

bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

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

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

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares),

colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto. Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas.

Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las

composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La cantidad total del ingrediente activo (el compuesto A) que puede administrarse por vía oral mediante el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención generalmente se encontrará en el rango de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Aquellos versados en la técnica han de poder determinar fácilmente las dosis eficaces de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención mediante el uso de procedimientos de laboratorio convencionales, apropiados para analizar la utilidad de los compuestos en el tratamiento de los trastornos hiperproliferativos, por medio de análisis de la toxicidad convencionales, con procedimientos farmacológicos habituales, apropiados para determinar la utilidad de los compuestos en el tratamiento de las afecciones que se han mencionado con anterioridad en los mamíferos, o a través de comparaciones entre los resultados que se hayan obtenido en procedimientos en los que se hayan empleado los compuestos que se desee analizar y los resultados que se hayan obtenido en procedimientos en los que se hayan empleado medicamentos ya conocidos para tratar las afecciones en cuestión. En este contexto, cabe aclarar que la

cantidad que se administre del ingrediente activo en cuestión podrá variar ampliamente en función de factores como la identidad del compuesto que se emplee, la concentración en la que se desee usarlo, la modalidad y el cronograma que se seleccionen para llevar a cabo la administración, la duración del tratamiento, la edad, el sexo y la condición general del paciente en el que se desee poner en práctica el tratamiento, la naturaleza y la extensión de la afección que se desee tratar, la velocidad a la que pueda ser metabolizada y excretada droga en cuestión, las combinaciones de drogas que puedan usarse y las interacciones que puedan ocurrir entre ellas, entre otros.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención podrán administrarse por sí solas o en combinación con una o más terapias adicionales, con la condición de que, de recurrirse al uso de una combinación, no se produzcan efectos adversos inaceptables. A modo de ejemplo, será posible combinarlas con agentes citotóxicos, con inhibidores de la transmisión de señales, con otros agentes y/o con otras terapias que resulten útiles para combatir el cáncer.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Preparación compuestos de la fórmula general (I)

Los compuestos del tipo de las triazolopiridinas sustituidas de la fórmula general (I) se prepararon de acuerdo con los métodos que se describen en WO 2013/087579A1 y en WO 2014/009219(A1).

Información biológica

Los análisis que se emplearon para determinar la información biológica de los compuestos de la fórmula general (I) se describen en WO 2013/087579A1.

Los compuestos de la fórmula general (I) se caracterizan por los atributos que se detallan a continuación (pueden hallarse más detalles en WO 2013/087579A1):

- una IC_{50} , determinada en un análisis llevado a cabo con una quinasa Mps-1 con ATP en una concentración de 10 μ M, inferior o igual a 1 nM;
- una IC_{50} , determinada en un análisis llevado a cabo con una quinasa Mps-1 con ATP en una concentración de 2 mM, inferior a 10 nM (la IC_{50} de los compuestos preferidos ha de ser inferior a 5 nM, la IC_{50} de los compuestos más preferidos ha de ser inferior a 3 nM, y la IC_{50} de los compuestos incluso más preferidos ha de ser inferior a 2 nM);
- una biodisponibilidad máxima como resultado de una administración oral (F_{max}) en las ratas, determinada por

medio de un procedimiento llevado a cabo en microsomas hepáticos de rata, superior a 50% (la $F_{\max}$ de los compuestos preferidos ha de ser superior a 70%, y la $F_{\max}$ de los compuestos más preferidos ha de ser superior a 80%);

- una biodisponibilidad máxima como resultado de una administración oral ($F_{\max}$) en los perros, determinada por medio de un procedimiento llevado a cabo en microsomas hepáticos de perro, superior a 45% (la $F_{\max}$ de los compuestos preferidos ha de ser superior a 52%, y la $F_{\max}$ de los compuestos más preferidos ha de ser superior a 70%);

- una biodisponibilidad máxima como resultado de una administración oral ($F_{\max}$) en los seres humanos, determinada por medio de un procedimiento llevado a cabo en microsomas hepáticos humanos, superior a 45% (la $F_{\max}$ de los compuestos preferidos ha de ser superior a 60%, y la $F_{\max}$ de los compuestos más preferidos ha de ser superior a 85%);

- una IC_{50} , determinada en un análisis de la proliferación basado en células HeLa, inferior a 600 nM (la IC_{50} de los compuestos preferidos ha de ser inferior a 400 nM, la IC_{50} de los compuestos más preferidos ha de ser inferior a 200 nM, y la IC_{50} de

los compuestos incluso más preferidos ha de ser inferior a 100 nM).

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención

Ejemplos de composiciones basadas en PEG/PVP

Se combinó PEG400 con PVP (Kollidon® 25) en una proporción en peso 80:20 y se los mezcló con un agitador magnético hasta que se obtuvo una solución transparente.

Se combinó una parte de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida con 20-200 partes de la solución de PEG400 y PVP y se los mezcló con un agitador magnético hasta que se obtuvo una solución transparente.

La solubilidad de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida en una LSF basada en PEG400 (una formulación de servicio líquida compuesta por una mezcla de PEG400, Tween 80 y L-mentol en una proporción de 97:2,5:0,5) fue de aproximadamente 25 mg/ml. Cuando se almacenó la formulación resultante a 25°C o a 40°C

durante nueve meses, no se observó una inestabilidad significativa.

La solubilidad de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida en una mezcla de PEG400, PVP y agua en una proporción de 8:1:1 y en una mezcla de PEG400 y PVP en una proporción de 8:2 fue de aproximadamente 25 mg/ml.

Ejemplos de composiciones obtenidas por medio de una precipitación simultánea

Se disolvió (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]-amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida en una mezcla de acetona y etanol en una proporción en peso de 80:20. Se combinó una parte de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonyl)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida disuelta con cuatro partes de PVP y 5 partes de AcDiSol y se los mezcló con un agitador magnético hasta que se obtuvo una solución transparente. El solvente se eliminó mediante el uso de un evaporador rotativo al vacío, a una temperatura de aproximadamente 70°C. Se recuperó el residuo seco del

recipiente donde se llevó a cabo la evaporación y se lo trituro con un martillo.

Ejemplos de composiciones obtenidas por medio de una fusión con PEG

Se fundieron nueve partes de PEG6000 en un recipiente de aluminio (a una temperatura de entre 70°C y 90°C). Se combinó una parte de (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida con la mezcla fundida de PEG6000. La mezcla resultante se agitó con un palillo de vidrio a aproximadamente 90°C. Una vez completa la disolución de la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida, se enfrió la mezcla fundida sumergiendo el recipiente en una mezcla de agua helada y NaCl durante varios minutos. La mezcla solidificada se trituro con un martillo. La (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)-fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida resultó estable en la mezcla con PEG6000: fue posible mantener una carga de la droga de 20% durante al menos dos meses a temperatura ambiente.

Biodisponibilidad oral

Consideraciones generales

Tylose® MH 300 (de Sigma), que de aquí en adelante se conocerá como el producto Tylose, es un polímero no iónico y soluble en agua, que está basado en un éter de metil-hidroxietil celulosa y que resulta útil para conferir propiedades relacionadas con la retención del agua, con la aglutinación, con la formación de películas o con la formación de coloides. Para usar el producto Tylose, es necesario agitarlo, disolverlo durante aproximadamente 12 horas en agua pura, de manera tal de obtener una mezcla viscosa, y luego trituirarlo, de modo tal de obtener una suspensión.

Ac-Di-Sol (un producto a base de croscarmellose de sodio) es un tipo de carboximetil celulosa de sodio entrecruzada.

Solutol HS 15 (de BASF) es un agente solubilizante y emulsionante no iónico, que puede obtenerse haciendo reaccionar 15 moles de óxido de etileno con 1 mol de ácido 12-hidroxisteárico. Principalmente, puede ser usado como solubilizante no iónico en la manufactura de preparaciones acuosas que pueden administrarse por vía parenteral.

En los análisis de la biodisponibilidad resultante de una administración oral, se usó el compuesto A, es decir, la (2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-

(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida.

Análisis

Con el objeto de analizar la biodisponibilidad relativa del compuesto A, se llevaron a cabo diversos estudios en ratas Wistar (que tenían un peso de 220-290 g y una edad de 6-8 semanas). En los tres estudios que se describirán a continuación, se empleó el producto Tylose en forma de una suspensión acuosa, una LSF a base de PEG400 en forma de solución y una suspensión salina en agua. En cada caso, como referencia se empleó una mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25.

En el primer estudio, se administró una suspensión acuosa microcristalina del producto Tylose al 0,5% (p/v), la solución de referencia (la mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25) y una suspensión acuosa de una mezcla de Ac-Di-Sol y PVP que se obtuvo por medio de una precipitación simultánea en ratas Wistar hembra (en cada caso, n = 3), en una dosis de 1,0 mg/kg.

Se recolectaron aproximadamente 0,4 ml de sangre completa a través de un catéter que se introdujo en la vena yugular. Las muestras de sangre se centrifugaron (durante aproximadamente 5 minutos) para obtener el

plasma, el cual posteriormente se colocó en recipientes apropiados, que fueron etiquetados apropiadamente y fueron almacenados congelados (-20°C) hasta que se decidió analizar el contenido de la droga original. Las muestras del plasma fueron sometidas a un análisis de LC/MS/MS, para determinar la concentración de la droga original, y a un análisis KinEx, para determinar diversos parámetros farmacocinéticos. Los resultados se resumen en la tabla A.

En la figura 1 se representa la concentración que se determinó en el plasma después de llevar a cabo una administración por vía oral de la suspensión del producto Tylose (al 0,5% en NaCl acuoso), de la solución de referencia (la mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25) y de la suspensión acuosa que se obtuvo por medio de una precipitación simultánea (una mezcla de Ac-Di-Sol, PVP y el compuesto A en una proporción de 50:45:5) en ratas hembra, en una cantidad apropiada para aplicar una dosis de 1,0 mg/kg del compuesto A.

El progreso de la concentración en el plasma en función del tiempo que se obtuvo como resultado de la administración de las formulaciones que se han descrito fue prácticamente idéntico (figura 1). En el caso de la suspensión del producto Tylose, fue posible

observar una absorción ligeramente demorada, mientras que en el caso de la suspensión acuosa que se obtuvo por medio de una precipitación simultánea, fue posible observar una vida media ligeramente mayor. La concentración máxima en el plasma se observó 7 horas después de la administración de la suspensión del producto Tylose, 4 horas después de la administración de la solución de referencia y 4 horas después de la administración de la suspensión acuosa que se obtuvo por medio de una precipitación simultánea. El valor normalizado de la $C_{\max}$ (0,018, 0,11 y 0,068 kg/l) y del $AUC(0-t_{\text{final}})$ (0,35, 1,9 y 1,4 kg h/l) varió con las formulaciones que se emplearon, por lo que, en el orden en que se las ha mencionado, la biodisponibilidad relativa fue de 18%, de 100% y de 74%.

Con el fin de obtener formulaciones alternativas apropiadas, se administraron 1,9 mg/kg del compuesto A en ratas Wistar hembra ($n = 3$) en una solución de referencia (una mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25), una solución basada en una mezcla de PEG400, PVP y agua en una proporción de 80:10:10, una mezcla fundida de PEG6000 y el compuesto A a una proporción de 70:30 suspendida en agua y una LSF a base de PEG400 en forma de solución. Los resultados se resumen en la tabla B.

En la figura 2 se representa la concentración que se determinó en el plasma después de llevar a cabo una administración por vía oral de 1,9 mg/kg del compuesto A en ratas Wistar hembra ($n = 3$) en la solución de referencia (una mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25), de la solución basada en una mezcla de PEG400, PVP y agua en una proporción de 80:10:10, de la mezcla fundida de PEG6000 y el compuesto A una proporción de 70:30 suspendida en agua y de la LSF a base de PEG400 en forma de solución.

El progreso de la concentración en el plasma en función del tiempo que se obtuvo como resultado de la administración de las formulaciones que se han descrito fue prácticamente idéntico (figura 2). En el caso de la LSF a base de PEG400 en forma de solución, se observó una absorción ligeramente más rápida, que estuvo asociada a la obtención de la concentración máxima en el plasma después de 2 horas, en contraste con la demora de 4 horas que se obtuvo con las otras formulaciones. El valor normalizado de la C_{max} (0,11, 0,12, 0,052 y 0,15 kg/l) y del $AUC(0-t_{final})$ (1,3, 1,3, 0,73 y 1,5 kg h/l) varió con las formulaciones que se emplearon. La biodisponibilidad relativa fue de 100% para la mezcla de PEG400, PVP y agua, fue de 56,2% para

la mezcla fundida en PEG6000 y fue de 115% para la LSF a base de PEG400.

Tabla A. Parámetros farmacocinéticos que se determinaron después de llevar a cabo una administración por vía oral de la suspensión en el producto Tylose (al 0,5% en NaCl acuoso), de la solución de referencia (una mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25) y de la suspensión acuosa que se obtuvo por medio de una precipitación simultánea (una mezcla de Ac-Di-Sol, PVP y el compuesto A en una proporción de 50:45:5) en ratas hembra, en una cantidad apropiada para aplicar una dosis de 1,0 mg/kg del compuesto A

Dosis	mg/kg	1,0	1,0	1,0
Formulación		Solución compuesta por 70% de PEG400, 25% de Solutol y 5% de EtOH	Suspensión compuesta por 0,5% del producto Tylose y 99,5% de NaCl acuoso	Suspensión compuesta por 50% de AcDiSol, 45% de PVP y 5% de la droga
Volumen administrado	ml/kg	2,0	2,0	2,0

AUC	mg·h/l	2,0	0,23	1,8
AUC(0-t _{final})	mg·h/l	1,9	0,20	1,4
Valor normalizado del AUC	kg·h/l	2 ·/: 1,1	0,4 ·/: 1,4	1,8 ·/: 1,2
Valor normalizado del AUC(0-t _{final})	kg·h/l	1,9 ·/: 1,2	0,35 ·/: 1,3	1,4 ·/: 1,2
F	%	100	18	74
C _{max}	mg/l	0,11	0,010	0,068
Valor normalizado de la C _{max}	kg/l	0,11 ·/: 1,2	0,018 ·/: 1,1	0,068 ·/: 1,7
Mediana del t _{max}	h	4,0	7,0	4,0
t _{1/2}	h	13 ·/: 1,1	14 ·/: 1,1	19 ·/: 1,9

Tabla B: Parámetros farmacocinéticos que se determinaron después de llevar a cabo una administración por vía oral de 1,9 mg/kg del compuesto A en ratas Wistar hembra (n = 3) en una solución de referencia (una mezcla de PEG400, EtOH y Solutol HS 15 en una proporción de 70:5:25), de una solución basada en una mezcla de PEG400, PVP y agua en una proporción de 80:10:10, de una mezcla fundida de PEG6000 y el

compuesto A a una proporción de 70:30 suspendida en agua y de una solución de una LSF a base de PEG400.

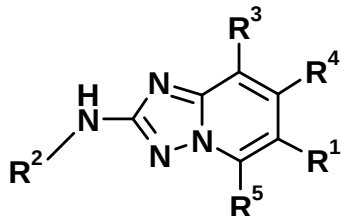
Dosis	mg/kg	1,9	1,9	1,9	1,9
Formulación		Solución compuesta por 70% de PEG400, 25% de Solutol y 5% de EtOH	Solución compuesta por 80% de PEG400, 10% de PVP y 10% de agua	Suspensión compuesta por 70% de PEG6000 y 30% de la droga analizada en agua	LSF a base de PEG400 al 100% en forma de solución
AUC	mg·h/l	3,1	2,8	2,1	3,5
AUC(0- t_{final})	mg·h/l	2,4	2,4	1,4	2,9
Valor normalizado del AUC	kg·h/l	1,6 ·/: 1,2	1,5 ·/: 1,8	1,1 ·/: 1,6	1,8 ·/: 1,4
Valor normalizado del AUC(0- t_{final})	kg·h/l	1,3 ·/: 1,2	1,3 ·/: 1,8	0,73 ·/: 1,8	1,5 ·/: 1,4
F_{rel}	%	100	100	56,2	115
C_{max}	mg/l	0,20	0,23	0,099	0,28
Valor normalizado de la C_{max}	kg/l	0,11 ·/: 1,4	0,12 ·/: 1,8	0,052 ·/: 2,2	0,15 ·/: 1,7
Mediana del	h	4,0	4,0	4,0	2,0

$t_{\max}$					
$t_{1/2}$	h	10 1,1	·/·: 7,8 1,1	·/·: 14 ·/·: 1,6	8,8 ·/·: 1,1

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

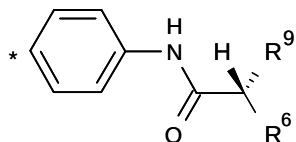
a) un compuesto A de fórmula general (I) :



(I)

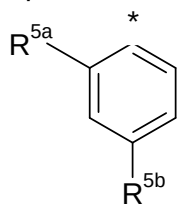
en donde :

R¹ representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

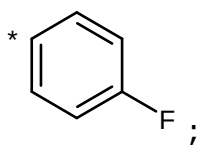
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R^{5a} representa un grupo seleccionado entre: C_1 - C_4 -alcoxi-, halo- C_1 - C_4 -alcoxi-, C_1 - C_4 -alquilo;

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:
 $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $R^7-S(=O)_2$;

R^6 representa un grupo



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo metilo;

R^7 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo o ciclopropilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo;

donde dicho grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno;

o

R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un

átomo de halógeno, un grupo C₁-C₃-alquilo, halo-C₁-C₃-alquilo o C₁-C₃-alcoxi;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre: C₁-C₃-alquilo, hidrox-C₁-C₃-alquilo, -N(H)R⁸; -N(R⁷)R⁸, N(H)(R⁸)-C₁-C₃-alquilo, N(R⁷)(R⁸)-C₁-C₃-alquilo;

o una sal, hidrato o solvato del mismo;

y

b1) una matriz B1, donde dicha matriz B1 consiste en

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

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B1 es menor a 20 : 80;

o

b2) una matriz B2, donde dicha matriz B2 consiste en

- iv. 40% a 60% en peso de polivinilpirrolidona
- v. 40% a 60% en peso de croscarmelosa de sodio; y
- vi. 0% a 5% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B2 es menor a 20 : 80;

o

b3) una matriz B3, donde dicha matriz B3 consiste en

iii. 95% a 100% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de entre 4000 y 8000; y

iv. 0% a 5% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la relación de peso del compuesto A calculado como base libre de solvente a la matriz B3 es menor a 30 : 70.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una matriz B1; donde la matriz B1 consiste en

iii. 80% a 95% en peso de polietilenglicol;

iv. 0% a 20% en peso de polivinilpirrolidona; y

vii. 0% a 10% en peso de agua; y

viii. 0% a 3% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de entre 300 y 500; y donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B1 es entre 1 : 99 y 9 : 91.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una matriz B2; donde la matriz B2 consiste en

iv. 45% a 49% en peso de polivinilpirrolidona;

v. 51% a 55% en peso de croscarmelosa de sodio; y

vi. 0% a 3% en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

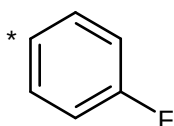
donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B2 es entre 1 : 99 y 9 : 91.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una matriz B3; donde la matriz B3 consiste en 97% a 100% en peso de polietilenglicol; donde el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de entre 5500 y 6500; y donde la relación de peso del compuesto A de fórmula (I) calculado como base libre de solvente a la matriz B es entre 5 : 95 y 20 : 80.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en 2% a 3% en peso de un compuesto A de fórmula general (I) o una sal, hidrato o solvato del mismo, 76% a 79% en peso de polietilenglicol con un peso molecular promedio de

entre 300 y 500, y 18% a 22% en peso de polivinilpirrolidona, con la condición de que la suma de los porcentajes en peso de los ingredientes sea 100.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^6 representa un grupo



; donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

R^9 representa un grupo seleccionado entre:

metilo, hidroximetilo, $-NH_2$, $-N(R^{10})R^{10}$, $-C_1-C_2$ -alquil- $N(R^{10})R^{10}$; y

R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^9 representa un grupo seleccionado entre: metilo, hidroximetilo, $-NH_2$.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde

R^{5b} representa un grupo seleccionado entre:

$-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$;

R^7 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

donde dicho grupo C_1 - C_3 -alquilo está opcionalmente sustituido, una o más veces, con un átomo de halógeno;

o

R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{5b} representa un grupo $-N(R^7)C(=O)OR^8$ y R^7 y R^8 junto con el fragmento molecular al que se unen representan un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^{5b} representa un grupo $R^7-S(=O)_2-$ y R^7 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto A se selecciona entre el grupo que consiste en:

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2*R*)-*N*-[4-(2-{[2-etoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2*R*)-2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)fenil]propanamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxi-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-metoxibenzamida,

4-{[6-(4-{[(2*R*)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il]amino}-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida,

(2*R*)-*N*-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2R)-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(-)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propanoil]amino}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}-3-metoksi-N,N-dimetilbenzamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoksi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2R)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)propanamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-{4-[2-({4-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}propanamida,

(2R)-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2S)-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]propanamida,

(2S)-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroacetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(metilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-metoxifenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)etanamida,

(2R)-2-amino-N-[4-(2-{[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metoxifenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]-2-(4-fluorofenil)etanamida,

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[2-metoxi-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

(2R)-2-amino-N-{4-[2-({4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil}amino)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil}-2-(4-fluorofenil)etanamida, y

(2R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]amino}[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]etanamida,

o un hidrato, un solvato o una sal de los mismos.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que puede usarse en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

14. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

15. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento útil para la prevenir o tratar una enfermedad.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, 14 ó 15, donde la enfermedad es una enfermedad que está asociada a un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, a una respuesta inmune inapropiada mediada por las células o a una respuesta inflamatoria inapropiada mediada por las células, donde en particular, la enfermedad que está asociada a un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, a una respuesta inmune inapropiada mediada por las células o a una respuesta inflamatoria inapropiada mediada por las células está mediada por la quinasa Mps-1, y donde la enfermedad que está asociada a un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, a una respuesta inmune inapropiada mediada por las células o a una respuesta inflamatoria inapropiada mediada por las células se selecciona más particularmente entre los tumores hematológicos, los

tumores sólidos y las metástasis de cualquiera de ellos, lo que abarca las leucemias, los síndromes mielodisplásticos, los linfomas malignos, los tumores en la cabeza o en el cuello, como es el caso de los tumores en el cerebro o sus metástasis, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores asociados a las células pulmonares no pequeñas y los tumores asociados a las células pulmonares pequeñas, los tumores en el tracto gastrointestinal, los tumores en el sistema endocrino, los tumores en las mamas, los tumores en los órganos reproductivos femeninos, los tumores en el sistema urinario, lo que abarca los tumores en los riñones, los tumores en la vejiga y los tumores en la próstata, los tumores en la piel y los sarcomas, así como las metástasis de cualquiera de ellos.

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHULZE, Volker
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BRÜNING, Michael
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, STÖCKIGT, Detlef

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer Pharma Aktiengesellschaft

domiciliado (s) Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania
en/of

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

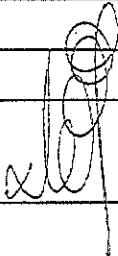
The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint

como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes *ad excludendum*. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener *ad excludendum*. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21 de abril de 2015
En/in .Buenos Aires, Argentina

Por/by Dagmar Messerer

Firma/Signature 

CAVELIER

A B O G A D O S

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS.**
PCT/EP2014/061711

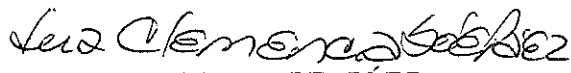
Solicitante : **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, confiero poder a los doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119, y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
T.P.A. N° 23.555 del C.S. de la J
C.C. N° 35.456.344

MMS\NCA\COLO-19587-841-0011-5

55

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskl - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-805) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**RESUMEN**

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos del tipo de las triazolopiridinas sustituidas de la fórmula general (I), que son como se los describe y se los define en la presente. Métodos para prepararlas. Su uso en el tratamiento o la profilaxis de determinadas enfermedades.

Fig. 2

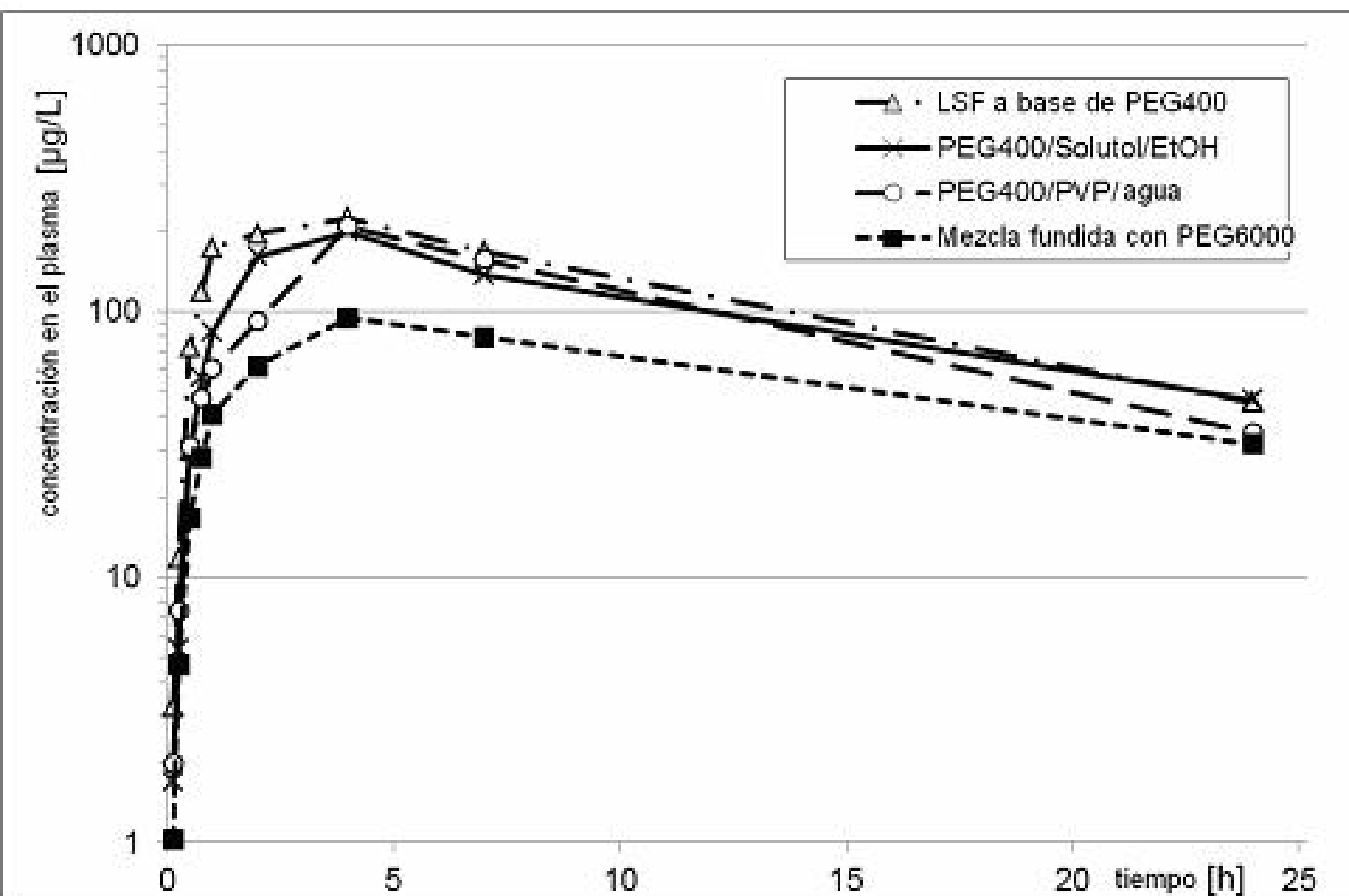


Fig. 1

