

INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio prioritario de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° 62/151,205, presentada el 22 de abril de 2015, incorporada completamente aquí como referencia para todos los fines.

CAMPO

[0002] Las presentes realizaciones proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento del cáncer, tales como, por ejemplo, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona.

ANTECEDENTES

[0003] Existe una necesidad en la técnica para tratamientos efectivos de cáncer y enfermedades neoplásicas.

RESUMEN

[0004] Las presentes realizaciones proporcionan un inhibidor de bromodominio, el compuesto 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona ("Compuesto 1"), compuesto que incluye formas cristalinas, formas amorfas,

solvatos, e hidratos del mismo; así como también composiciones farmacéuticas que incluyen este compuesto.

[0005] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona. En formas de realización particulares, la Forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropil-metoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona exhibe picos de reflexión de difracción de polvo de rayos X (XRPD) 2theta a 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y 24.5 2θ.

[0006] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona amorfa.

[0007] En al menos una realización, la composición farmacéutica comprende 4 [2 (cicloropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona y al menos un polímero de matriz sólida. Una realización relacionada proporciona una composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es de

aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:1. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:2. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:3. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:4. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:5. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:6. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-

metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:7. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:8. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:9.

[0008] Al menos una realización proporciona una matriz sólida que comprende un derivado de polivinilpirrolidona. Al menos una realización proporciona una matriz sólida que comprende un derivado de celulosa. El derivado de celulosa puede ser al menos uno de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es estearato de acetato de

hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

[0009] En al menos una realización, la composición farmacéutica comprende 4 [2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona amorfa y una matriz polimérica sólida.

[0010] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un aerosol de dispersión seca de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona y, opcionalmente, además comprende una matriz polimérica sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-sulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona micronizada y, opcionalmente, además comprende una matriz polimérica sólida.

[0011] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4 [2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-

metilisoquinolin-1-ona se ha preparado mediante un proceso que comprende el secado por pulverización.

[0012] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4 [2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4 [2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se ha preparado mediante un proceso que comprende una rápida expansión de la micronización de solución de CO₂ supercrítico (RESS).

[0013] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona y un polímero de matriz sólida, en donde 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenilo]-2-metil-isoquinolin-1-ona se ha procesado mediante secado por pulverización, y el polímero de matriz sólida es un derivado de polivinilpirrolidona.

[0014] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona y un polímero de matriz sólida, en donde el 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-

metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se procesa mediante secado por pulverización, y el polímero de matriz sólida es un derivado de celulosa.

[0015] Al menos una realización proporciona un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde el medicamento comprende una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclo-propil-metoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde la composición farmacéutica incluye un secado por pulverización del 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, opcionalmente con un polímero de matriz sólida. Al menos una realización proporciona un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que el medicamento comprende una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde se prepara la composición farmacéutica por un proceso que incluye dispersión secada por pulverización, opcionalmente con un polímero de matriz sólida. El cáncer puede ser un carcinoma de proteína nuclear en testículos (NUT) de la línea media (NMC), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma. El cáncer puede ser el linfoma de Burkitt. El cáncer puede ser glioblastoma (GBM), carcinoma de células

basales, páncreas, mieloma múltiple o leucemia mieloide aguda (AML).

[0016] Al menos una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en el que la composición farmacéutica se prepara mediante un proceso que incluye dispersión secada por pulverización. En ciertas realizaciones, el cáncer es NMC, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma. En otra realización, el cáncer es el linfoma de Burkitt. En otras realizaciones, el cáncer es GBM, carcinoma basocelular, pancreático, mieloma múltiple o AML.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0017] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma cristalina A del Compuesto 1.

[0018] La Figura 2 muestra un patrón XRPD del compuesto amorfo 1.

[0019] La figura 3 presenta datos de un experimento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la forma cristalina A de 4 [2 (ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto 1).

[0020] La figura 4 muestra datos de gráfico isotérmico de un experimento gravimétrico de adsorción de vapor (GVS)/(DVS) para la forma cristalina A del compuesto 1. ♦ Ciclo 1 Sorp; ■ Ciclo 1 Desorp; ▲ Ciclo 2 Sorp; □ Ciclo 2 Desorp; ■ ciclo 3 Sorp.

[0021] La figura 5 es un gráfico de barras de AUG 0-20 hr (hr ng/ml) de un estudio farmacocinético (PK) de rata completa de la forma cristalina A del Compuesto 1. La dosificación fue PO a 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg.

[0022] La figura 6 muestra datos de un estudio de ratón PK de 6 horas en el que el compuesto 1 se procesó como una dispersión secada por pulverización (SDD) en cuatro formulaciones diferentes que comprenden el compuesto 1 y el polímero.

[0023] La figura 7 ilustra un patrón XRPD del compuesto amorfo 1 en un SDD.

[0024] La Figura 8a ilustra un estudio PK de rata usando un SDD que comprende el Compuesto 1, que muestra AUC 0-24 hr (hr*ng/ml); dosificación por administración oral (PO) a 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg. La Figura 8b ilustra un estudio de perro PK usando un SDD que comprende el Compuesto 1, que muestra AUC 0-24hr (hr*ng/ml); Dosificación de PO a 1 mg/kg, 3 mg/kg, o 10 mg/kg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0025] Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología, protocolos y reactivos particulares, etc., descritos aquí y, como tales, pueden variar. La terminología aquí utilizada tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones.

[0026] Todas las patentes y otras publicaciones identificadas se incorporan aquí como referencia con el fin de describir y divulgar, por ejemplo, las metodologías descritas en tales publicaciones que podrían usarse en relación con la presente invención, pero no deben proporcionar definiciones de términos

inconsistente con los presentados aquí. Estas publicaciones se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este sentido debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anticipar dicha divulgación en virtud de una invención anterior o por cualquier otro motivo. Todas las declaraciones sobre la fecha o representación en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituyen ninguna admisión en cuanto a la exactitud de las fechas o el contenido de estos documentos.

[0027] Según se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas singulares "un" "una", y "la", "el" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A lo largo de esta especificación, a menos que se indique lo contrario, "comprender", "comprende" y "comprendiendo" se usan inclusivamente en lugar de exclusivamente, de modo que un entero o grupo de enteros establecidos puede incluir uno o más enteros no indicados o grupos de enteros. El término "o" es inclusivo a menos que sea modificado, por ejemplo, por "cualquiera". Por lo tanto, a menos que el contexto indique lo

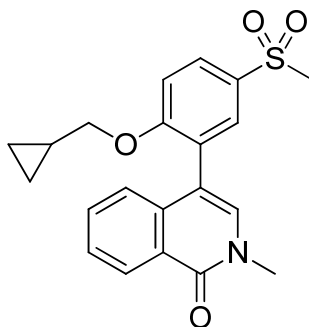
contrario, la palabra "o" significa cualquier miembro de una lista particular y también incluye cualquier combinación de miembros de esa lista. Aparte de los ejemplos operativos, o cuando se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción utilizados en este documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

[0028] Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no se deben interpretar para limitar la invención de ninguna manera. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la materia. La terminología aquí utilizada tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones. Para que la presente divulgación pueda entenderse más fácilmente, ciertos términos se definen primero. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de la descripción detallada.

[0029] El compuesto inhibidor de bromodominio descrito en este documento (es decir, el Compuesto 1) es un inhibidor de

bromodominio 4 (BRD4). En estudios preliminares *in vitro*, se observó inhibición de BRD4, además de otra actividad inhibidora relacionada con el cáncer, en varias líneas celulares diferentes (Células Raji, células de linfoma de Burkitt humanas; HL-60, células de proleucemia humana; y NCI-H460, células de cáncer de pulmón de células no pequeñas). Véase la solicitud de patente de los EE. UU. No. 14/517,705.

[0030] "Compuesto 1" o "4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona" "el compuesto" o cualquier otro nombre adecuado se refiere al compuesto con la siguiente estructura:



[0031] En el contexto de las presentes realizaciones, el 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona o el Compuesto 1 y similares, incluye formas cristalinas, formas amorfas, solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a menos que el contexto requiera especificidad (por ejemplo, "Forma A"); así como

también composiciones farmacéuticas que incluyen este compuesto. A menos que se establezca lo contrario, las estructuras representadas en este documento pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente o proporciones naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos.

[0032] Por consiguiente, como se describe en la presente, el Compuesto 1 se puede preparar en diversas formas sólidas, que incluyen, pero no se limitan a, fase amorfa, formas cristalinas, formas molidas, formas micronizadas, formas nanoparticuladas. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y anhidro. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino y anhidro. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino y se muele. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino y en forma micronizada. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y en forma micronizada. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino y en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y se dispersa con materiales orgánicos adicionales.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y se combina con un excipiente de matriz de polímero. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y se procesa por dispersión secada por pulverización.

[0033] Por consiguiente, como se describe en este documento, el Compuesto 1 puede estar en forma de un solvato. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se pueden formar durante el proceso de síntesis o aislamiento de sustancias del fármaco, o formulación o aislamiento del medicamento, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metanol, metil-terc-butilo éter (MTBE), éter diisopropílico (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona (MIBK), metiletilcetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM) heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo y similares. En un aspecto, los solvatos se forman usando, pero sin limitación, solvente(s) de la Clase 3. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH), impurezas: pautas para solventes residuales, Q3C (R5) (febrero de 2011). En algunas realizaciones, los solvatos

del Compuesto 1 son anhidros. Los hidratos son solvatos particulares formados cuando el solvente es agua; y se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. En algunas realizaciones, los solvatos del Compuesto 1 son hidratos. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 existe en forma no solvatada.

Compuesto 1 amorfo

[0034] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 amorfo tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que muestra una falta de cristalinidad. La Figura 2 ilustra un patrón XRPD del Compuesto 1 amorfo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona amorfa.

Compuesto 1 de Forma A

[0035] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es la Forma A cristalina. 1 muestra un patrón XRPD de la Forma A cristalina del Compuesto 1. Por consiguiente, algunas realizaciones

proporcionan una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona.

[0036] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona que presenta al menos un pico de reflexión de XRPD seleccionado entre 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y 24.5 2θ . Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona que presenta al menos dos picos de reflexión de XRPD seleccionados de 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y 24.5 2θ . Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona que presenta al menos tres picos de reflexión de XRPD seleccionados de 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y 24.5 2θ . Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquino-1-ona que presenta al menos cuatro picos de reflexión de XRPD seleccionados de 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y 24.5 2θ .

20. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona que presenta picos de reflexión de XRPD a 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6, y 24.5 20. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina A de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona que muestra el patrón XRPD de la Figura 1.

Preparación de formas cristalinas

[0037] En algunas realizaciones, las formas cristalinas de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se preparan como se describe en los Ejemplos. Se observa que los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en este documento pueden variar.

Solventes adecuados

[0038] Los agentes terapéuticos que son administrables a mamíferos, tales como humanos, deben prepararse siguiendo las

pautas reguladoras. Tales directrices reguladas por el gobierno se conocen como buenas prácticas de fabricación (GMP). Las pautas GMP describen niveles aceptables de contaminación de agentes terapéuticos activos, como, por ejemplo, la cantidad de solvente residual en el producto final. Los solventes preferidos son aquellos que son adecuados para su uso en instalaciones GMP y consistentes con las preocupaciones de seguridad industrial. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH), impurezas: pautas para solventes residuales, Q3C (R5), (febrero de 2011).

[0039] Los solventes se clasifican en tres clases. Los solventes de clase 1 son tóxicos y deben evitarse. Los solventes de clase 2 son solventes para ser limitados en su uso durante la fabricación del agente terapéutico. Los solventes de clase 3 son solventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos para los solventes de clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios agudos o de corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

[0040] Los ejemplos de solventes de la Clase 1, para los cuales se evitan cantidades mensurables de los mismos en productos farmacológicos, incluyen benceno, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

[0041] Ejemplos de solventes de clase 2 son: acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutilcetona, metilciclohexano, N metilpirrolidona, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetileno y xileno.

[0042] Ejemplos de solventes de clase 3, que poseen baja toxicidad, incluyen ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-butilmetil-éter (MTBE), cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo , éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1 -propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

[0043] Los solventes residuales en ingredientes farmacéuticos activos (API) se originan de la fabricación de API. En algunos casos, los solventes no se eliminan por completo mediante técnicas prácticas de fabricación. La selección apropiada del solvente para la síntesis de API puede mejorar el rendimiento, o determinar características como la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por lo tanto, el solvente es un parámetro crítico en el proceso sintético. También se puede considerar la cantidad de solvente residual transportado de API a producto farmacéutico terminado.

[0044] En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1 incluyen un(os) solvente(s) orgánico(s). En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1 comprenden una cantidad residual o cantidad traza de un solvente orgánico (s). En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1 comprenden una cantidad residual de un solvente de Clase 3. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un solvente de Clase 3. En algunas realizaciones, el solvente de la Clase 3 se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-

butilmetil-éter, cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico , formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el solvente de la Clase 3 se selecciona de acetato de etilo, acetato de isopropilo, terc-butilmetil-éter, heptano, isopropanol y etanol.

Terminología específica

[0045] El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una composición farmacéutica, formulación o ingrediente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando, no anula la actividad o las propiedades biológicas del compuesto, y se considera relativamente no tóxico.

[0046] Como se usa en el presente documento, la "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de

la severidad, retraso en el inicio, ralentización de la progresión o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradero o transitorio que se pueda atribuir o asociar con la administración del compuesto o composición.

[0047] "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje de API (por ejemplo, Compuesto 1) en una dosis que se administra en la circulación general del animal o ser humano que se estudia. La exposición total ($AUC(0-\infty)$) de un medicamento cuando se administra por vía intravenosa se define generalmente como 100% biodisponible ($F\%$). La "biodisponibilidad oral" se refiere a la medida en que la API (por ejemplo, el Compuesto 1) se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma oralmente en comparación con la inyección intravenosa.

[0048] "Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración del Compuesto 1 en el componente de plasma de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración plasmática del Compuesto 1 puede variar significativamente entre los sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización descrita en este documento, la concentración en plasma sanguíneo del Compuesto

1 puede variar de un sujeto a otro. Del mismo modo, valores como la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\max}$), o el área total bajo la curva de tiempo de concentración plasmática ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente efectiva" del Compuesto 1 puede variar de un sujeto a otro.

[0049] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición ser tratado. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se describe en este documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una "cantidad efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede

determinarse usando técnicas, como un estudio de escalado de dosis. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad efectiva" de un compuesto descrito en este documento es una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad de efecto" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del Compuesto 1, la edad, el peso, el estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando y el juicio del médico que prescribe. Solo a modo de ejemplo, las cantidades terapéuticamente efectivas pueden determinarse mediante experimentación rutinaria, que incluye, entre otras, un ensayo clínico de escalado de dosis.

[0050] Los términos "mejorar" o "potenciar" significan aumentar o prolongar, tanto en potencia como en duración, el efecto deseado. A modo de ejemplo, "potenciar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad potencialmente efectiva",

como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se utiliza en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o la condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

[0051] El término "modular", tal como se usa en la presente memoria, significa interactuar con un objetivo, ya sea directa o indirectamente, para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, solo a modo de ejemplo, mejorar la actividad del objetivo, Inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

[0052] Como se usa en este documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más

actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un inhibidor previene completamente una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas realizaciones, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no ocurre en ausencia del modulador.

[0053] "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito puede ocurrir o no y que la descripción incluye instancias cuando ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre.

[0054] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición ácida como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento pretende abarcar todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1 son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

[0055] El término "cantidad profilácticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que se está tratando. En tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud, peso y similares del paciente. Se considera dentro de la habilidad de la técnica para que uno determine tales cantidades profilácticamente eficaces mediante experimentación de rutina, que incluye, pero no se limita a, un ensayo clínico de escalado de dosis.

[0056] El término "sujeto" tal como se usa en este documento, se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. A modo de ejemplo solamente, un sujeto puede ser, pero no se limita a, un animal, tal como un mamífero, que incluye un primate humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente.

[0057] Según se usa en este documento, el término "actividad diana" se refiere a una actividad biológica capaz de modularse mediante un modulador selectivo. Ciertas actividades diana ejemplares incluyen, pero no se limitan a, afinidad de unión,

transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento tumoral, procesos inflamatorios o relacionados con la inflamación, y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.

[0058] Los términos "tratar", o "tratamiento", tal como se usan aquí, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o síntomas de condición, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ej., arrestar el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o condición, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una enfermedad causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos "tratar", o "tratamiento" incluyen, pero no están limitados a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

[0059] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos

activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos, entendidos como farmacéuticamente aceptables, se pueden usar como adecuados y según se entienden en la técnica. En la técnica se conocen excipientes y formulaciones farmacéuticamente aceptables. Ver, por ejemplo, REMINGTON: CIENCIA Y PRÁCTICA DE FARMACIA, 19no Ed. (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995); FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA (Lieberman y Lachman, eds., Marcel Decker, Nueva York, NY, 1980); FORMAS FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN Y SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS, 7^a Ed. (Lippincott Williams y Wilkins, 1999).

[0060] Una composición farmacéutica o formulación farmacéutica, como se usa aquí, se refiere a una mezcla del Compuesto 1 con otros excipientes, por ejemplo, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o medios para la liberación controlada o sostenida. Una composición farmacéutica puede facilitar la administración del Compuesto 1 a un sujeto, tal como un mamífero. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en este documento, las cantidades

terapéuticamente efectivas del Compuesto 1 se administran generalmente en una composición farmacéutica a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o afección a tratar. El sujeto puede ser un mamífero, como un ser humano. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. El Compuesto 1 puede usarse solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas. El Compuesto 1 puede usarse como un único tratamiento terapéutico, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos o modalidades de tratamiento en el tratamiento de la enfermedad.

[0061] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1 cristalino se formulan para la administración oral sólida. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1 cristalino se formulan para una administración diferente a la oral. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no están limitadas a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación

sólidas, polvos, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación sostenida, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas o formulaciones que comprenden formas de liberación mixta inmediata y controlada. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden administrarse a un sujeto mediante múltiples vías de administración, que incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

[0062] Las composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto 1 pueden fabricarse de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de mezclado convencional, micronización, dispersión en seco por pulverización, formación de nanopartículas, disolución, granulación, formación de grageas, procesos de emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

[0063] Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden formular para administración a un sujeto (por ejemplo, mamífero) a través de cualquier medio convencional que incluye, pero no se limita a, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal, rutas de administración rectal o transdérmica.

[0064] De acuerdo con esto, una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se procesa mediante secado por pulverización, y el polímero de matriz sólida es un derivado de polivinilpirrolidona.

[0065] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se procesa mediante secado por pulverización y el polímero de matriz sólida es un derivado de celulosa.

[0066] Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:1. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:2. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:3. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:4. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:5. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-

metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:6. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:7. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:8. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que la relación de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona al polímero de matriz sólida es 1:9.

[0067] Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que el derivado de celulosa es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Otra realización proporciona la composición farmacéutica en la que

4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-

metilisoquinolin-1-ona es amorfo y la composición se prepara por SDD.

Formas de dosificación

[0068] Las composiciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen el Compuesto 1, pueden formularse en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye, pero no se limita a, formas farmacéuticas orales sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, comprimidos, polvos, pastillas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de múltiples partículas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

[0069] Las formas de dosificación para uso oral se pueden obtener mezclando al menos un excipiente sólido adecuado con al menos el Compuesto 1, triturando opcionalmente la mezcla resultante para formar gránulos, y procesando la mezcla de gránulos, opcionalmente después de agregar auxiliares

adecuados, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos farmacéuticamente aceptables tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones celulósicas tales como, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros excipientes tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

[0070] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral también incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de inserción pueden contener los ingredientes activos, es decir, el compuesto 1, en mezcla con excipientes tales como rellenos, por ejemplo, lactosa; aglutinantes tales como almidones; o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, el (los)

compuesto (s) activo (s) se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

[0071] En algunas formas de realización, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento pueden estar en forma de un comprimido (que incluye un comprimido en suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración de mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente o un comprimido cápsula), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo estéril empaquetado, un polvo dispensable o un polvo efervescente), una cápsula (que incluye tanto cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina derivada de animales o HPMC derivado de plantas, o "espolvorear cápsulas"), una dispersión sólida, una solución sólida, una forma de dosificación bioerosionable, una forma de dosificación de liberación sostenida, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación de liberación pulsátil, una forma de dosificación de múltiples partículas o gránulos o gránulos o puede estar en

forma de un aerosol. En otras realizaciones, la forma de dosificación es un polvo. En aún otras realizaciones, la forma de dosificación está en forma de un comprimido, que incluye, pero no se limita a, un comprimido de fusión rápida. Además, las formas de dosificación descritas en este documento se pueden administrar como una única cápsula o en forma de dosis de múltiples cápsulas. En algunas realizaciones, la forma de dosificación se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

[0072] En algunas realizaciones, se preparan formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, mezclando partículas del Compuesto 1 con al menos un excipiente farmacéutico para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se entiende que las partículas del Compuesto 1 se dispersan uniformemente en toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las formas de dosificación unitaria individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran con la ingestión oral o con el

contacto con el diluyente. Estas formas de dosificación pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales.

[0073] Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., THEORY & PRACTICE OF INDUS. PHARM (TEORÍA Y PRÁCTICA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA) (Lea y Febiger, 1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, revestimiento total, granulación en fundido, granulación, secado por pulverización de lecho fluidizado o revestimiento (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

[0074] La absorción de fármacos es un proceso complejo impulsado por muchos factores fisicoquímicos. Por ejemplo, el tamaño de partícula puede jugar un papel importante en la absorción de fármacos que se disuelven lentamente. La velocidad de disolución de las partículas sólidas es a menudo proporcional al área superficial, y el área superficial está directamente relacionada con el tamaño de partícula. Las formas

de dosificación para uso oral pueden obtenerse mediante molienda u otros medios físicos para reducir el tamaño de partícula de API, excipientes o mezclas de los mismos. La micronización es el proceso de reducción del diámetro del tamaño de partícula de un material sólido. En al menos una realización, el Compuesto 1 está micronizado. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 micronizado se obtiene por medios físicos tales como molienda o molienda. En otras realizaciones, el Compuesto 1 micronizado se microniza a través del proceso de Expansión Rápida del Proceso de Solución de CO₂ Supercrítico (RESS). En algunas realizaciones, el Compuesto micronizado 1 tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 600 nm, de aproximadamente 600 nm a aproximadamente 1000 nm, de aproximadamente 1000 nm a aproximadamente 1400 nm, o de aproximadamente 1400 nm a aproximadamente 1800 nm. En algunas realizaciones, el Compuesto micronizado 1 es la Forma A cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto micronizado 1 es amorfo.

[0075] Al menos una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4-

[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil] 2-methylisoquinolin-1-one se procesa por secado por pulverización.

[0076] Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde el 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se microniza mediante el proceso RESS.

[0077] Las formas de dosificación para uso oral también se pueden obtener mediante el uso de tecnología de secado por pulverización o extrusión por fusión. Típicamente, el material resultante del uso de la tecnología de secado por pulverización es una dispersión de API amorfa dentro de una matriz sólida. Las dispersiones sólidas resultantes muestran un área de superficie aumentada del fármaco, una cristalinidad de fármaco reducida y pueden ofrecer una mayor estabilidad de la API durante el almacenamiento. La matriz sólida es típicamente un polímero orgánico o inorgánico soluble en agua o miscible con agua.

[0078] Los polímeros de matriz adecuados incluyen aquellos derivados de azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa (por ejemplo, Dipac®), dextrosa, dextrina, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), ácidos polisacáridos, dextrosa microcristalina, amilosa; preparaciones de celulosa tales como almidón, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón pregelatinizado de almidón de papa, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), arabinogalactano de alerce; proteínas como la gelatina; goma de mascar natural o sintética como acacia, goma ghatti, mucílago de cascarillas de isapol, goma de tragacanto; polímeros orgánicos tales como metilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), carboximetilcelulosa reticulada, metilcelulosa (p. ej., Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa o Pharmacoat®), acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HS LF y HS), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa

(AquaSolve®, HPMC-AS), HPMCAS-L, HMPCAS-M, HPMCAS-H; polímeros sintéticos tales como acetato de polivinilo (PVA), acetato de ftalato de polivinilo (PVAP), crospovidona (polivinil N-pirrolidona reticulada), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, polivinilpirrolidona (PVP, p. ej., Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone ® XL-10, Povidone® K-12), polietilenglicol; o arcillas tales como silicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, Veegum®) o bentonita (arcilla de filosilicato de aluminio absorbente).

[0079] Las etapas del proceso tales como la preparación de la solución de alimentación, la atomización de la solución de alimentación, y las temperaturas de entrada y salida del secador de pulverización, se optimizan como es bien conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, REMINGTON'S PHARM. SCI., 20° ED. (2000). En algunas realizaciones, las formas de dosificación farmacéuticas sólidas aquí descritas incluyen el Compuesto 1 que se ha procesado por secado por pulverización. En algunas realizaciones, la forma de dosificación descrita en este documento comprende una matriz sólida que comprende el Compuesto 1 que se ha incorporado a la matriz sólida mediante dispersión secada por pulverización.

[0080] Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas descritas en este documento pueden incluir el Compuesto 1 y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente aromatizante, edulcorante, agente desintegrante, dispersante, tensoactivo, lubricante compatible, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante o una o más de sus combinaciones. En otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar (tales como los descritos en, por ejemplo, REMINGTON'S, 2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del Compuesto 1. En una realización, algunas o todas las partículas del Compuesto 1 son saburral. En otra realización, algunas o todas las partículas del Compuesto 1 están microencapsuladas. En otra realización más, las partículas del Compuesto 1 no están ni microencapsuladas ni recubiertas.

[0081] Los vehículos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina,

glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, sodio cloruro, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

[0082] Los agentes de relleno adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

[0083] Con el fin de liberar API de una matriz de forma de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, a menudo se usan desintegrantes en la formulación, especialmente

cuando las formas de dosificación se comprimen con aglutinante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación mediante hinchazón o acción capilar cuando la humedad se absorbe en la forma de dosificación. Desintegrantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón de sodio glicolato como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, metilcelulosa cristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, goma de algarrobo, Karaya, pectina, o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensoactivo, una resina tal

como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítrico, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, metilcelulosa cristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa enlazada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla o una goma de mascar. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el agente desintegrante es croscarmelosa de sodio.

[0084] Los aglutinantes imparten cohesividad a las formulaciones en forma de dosificación oral sólida. Por ejemplo, en las formulaciones de cápsulas rellenas de polvo, los aglutinantes ayudan a formar tapones que pueden llenarse en cápsulas blandas o duras; y para la formulación del comprimido, aseguran que el comprimido permanezca intacta después de la compresión y ayude a asegurar la uniformidad de

la mezcla antes de una etapa de compresión o llenado. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacoat-603, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (Aqoate HS-LF y HS), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio y magnesio, ácidos de polisacárido, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (p. g., Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 y Povidone® K-12), arabinogalactano

alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

[0085] En general, pueden usarse niveles de aglutinante de 20% a 70% en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. Los niveles de uso de los aglutinantes en las formulaciones de comprimidos varían según la aplicación de compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillos o el uso de otros excipientes tales como cargas que pueden actuar como ligantes moderados. Los formuladores expertos en arte pueden determinar el nivel de aglutinante para la formulación, pero los niveles de aglutinante de hasta el 70% en las formulaciones de comprimidos son comunes.

[0086] Los lubricantes o deslizantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento pueden incluir ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, fumarato de estearilo de sodio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un

metoxipoli-etilenglicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio o sodio, y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, fumarato de estearilo de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

[0087] Los diluyentes adecuados para el uso en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluidos dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunas realizaciones proporcionadas en este documento, el diluyente es celulosa microcristalina.

[0088] El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos típicamente utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina, y microcelulosa (por ejemplo, que tiene una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo) y talco.

[0089] Los agentes humectantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitano, monolaurato de polioxietilensorbitano, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, y similares.

[0090] Los tensioactivos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, por ejemplo, laurilsulfato sódico, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbatos, poloxámeros, sales

biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el tensoactivo se selecciona del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. En algunas realizaciones proporcionadas en este documento, el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

[0091] Los agentes de suspensión adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80,

hidroxietilcelulosa, sodio alginato, gomas tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos, que incluyen goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80 , alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

[0092] Los antioxidantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas aquí descritas incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, tocoferoles o tocotrienoles.

[0093] Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitativos, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en formas farmacéuticas sólidas aquí descritas. Las cantidades de tales aditivos pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

[0094] En otras realizaciones, una o más capas de la formulación farmacéutica están plastificadas. A modo ilustrativo, un plastificante es generalmente un sólido o un líquido de alto punto de ebullición. Se pueden agregar plastificantes adecuados desde aproximadamente el 0.01% hasta aproximadamente el 50% en peso (p/p) de la composición de revestimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

[0095] Los comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas compactando la mezcla a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, los comprimidos que están diseñadas para disolverse en la boca incluyen uno o más agentes aromatizantes. En otras realizaciones, los comprimidos incluyen una película que rodea al comprimido final (es decir, un recubrimiento de película). En algunas realizaciones, el revestimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del Compuesto 1 a partir

de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos de Opadry® o recubrimiento de azúcar para facilitar la administración oral). Los recubrimientos de películas que incluyen Opadry® normalmente varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso del comprimido. Como se ha indicado, en algunas realizaciones, los comprimidos incluyen uno o más excipientes adicionales.

[0096] Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla a granel de la formulación del Compuesto 1 dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de espolvorear, donde la cápsula se puede tragar entera o la cápsula se puede abrir y los contenidos se espolvorean en los alimentos antes de comerlos. En algunas realizaciones, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por ejemplo, dos, tres o cuatro) cápsulas. En algunas

realizaciones, la dosis completa de la formulación se administra en forma de cápsula.

[0097] En varias realizaciones, las partículas del Compuesto 1 y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en un marco de tiempo predeterminado después de la administración oral, liberando así la formulación en el fluido gastrointestinal: tal como en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos.

[0098] En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas realizaciones, uno o más otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Estos materiales incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, modificadores del pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes y

materiales de soporte tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes. Los materiales útiles para la microencapsulación incluyen materiales compatibles con el Compuesto 1, que aíslan suficientemente el Compuesto 1 de otros excipientes o componentes no compatibles de la formulación.

[0099] Los materiales compatibles con la microencapsulación del Compuesto 1 pueden incluir aquellos que retrasan la liberación in vivo del Compuesto 1. Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de baja sustitución hidroxipropilcelulosa (L-HPC), éteres de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo , Benecel MP824, MP843 y Benecel, polímeros tales como metilcelulosa Methocel®-A, hidroxipropilmetilcelulosa acetato de estearato de Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, etilcelulosas (CE) y mezclas de los mismos tales como E461, Ethocel ®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol

polivinílico (PVA) como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y co-polímeros polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55 , Eudragit® FS 30D, Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, celulosa acetato ftalato, sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

[0100] En otras realizaciones, los plastificantes tales como glicoles de polietileno, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, y triacetina se incorporan en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del Formulario Nacional (NF). En otras realizaciones más, el material de microencapsulación es Klucel™

hidroxipropilcelulosa. En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es el éter de celulosa Methocel TM.

[0101] El compuesto microencapsulado 1 se puede formular por métodos conocidos por un experto en la técnica. Dichos métodos conocidos incluyen, por ejemplo, procedimientos de secado por pulverización, procesos de disco-solvente de hilatura, procedimientos de fusión en caliente, métodos de enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión rotacional, polimerización en gas líquido o interfaz de gas sólido, presión extrusión o pulverización de baño de extracción con solvente. Además de esto, también se podrían usar varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación del solvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquido y desolvatación en medios líquidos. Además, también se pueden usar otros métodos tales como compactación por rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

[0102] En una realización, las partículas del Compuesto 1 se microencapsulan antes de formularse en una de las formas

anteriores. En otra realización más, algunas o la mayoría de las partículas se recubren antes de formularse adicionalmente usando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en REMINGTON'S, 2000).

[0103] En otras realizaciones, las formulaciones de dosificación sólidas del Compuesto 1 se plastifican (recubren) con una o más capas. A modo ilustrativo, un plastificante es generalmente un sólido o un líquido de alto punto de ebullición. Se pueden agregar plastificantes adecuados desde aproximadamente el 0.01% hasta aproximadamente el 50% en peso (p/p) de la composición de revestimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, glicol de polipropileno, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, stearol, estearato, y aceite de ricino.

[0104] En otras realizaciones, un polvo que incluye las formulaciones con el Compuesto 1 puede formularse para incluir uno o más excipientes y sabores farmacéuticos. Tal polvo se puede preparar, por ejemplo, mezclando la formulación y los excipientes farmacéuticos opcionales para formar una

composición de mezcla a granel. Las realizaciones adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en envases de dosis unitaria o en unidades de envasado de dosis múltiples.

[0105] En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas del Compuesto 1 y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo o gránulos para suspensión, y al mezclarse con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

[0106] Debe apreciarse que hay superposición entre los aditivos enumerados anteriormente utilizados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas en este documento, ya que un aditivo dado a menudo se clasifica de manera diferente por diferentes profesionales en el campo, o se usa comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como solo como ejemplos, y no limitativos, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formulaciones

descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Inhibición de Bromodominio

[0107] La cromatina es el complejo de ADN y proteína que compone los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúa como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas de la histona y por las proteínas de unión no histona. Se conocen varias clases de enzimas que modifican histonas en varios sitios.

[0108] La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios en la expresión génica causados por mecanismos distintos de la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que juegan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina/histona.

[0109] Los genomas de los organismos eucariotas están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Se requiere una gran compactación para empaquetar los 3 mil millones de nucleótidos del genoma humano en el núcleo de una célula, donde los cromosomas existen en un complejo de ácidos nucleicos y proteínas llamadas cromatina. Las histonas son los componentes principales de la proteína de la cromatina. Hay un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos clases: histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4) e histonas (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es un nucleosoma, que comprende aproximadamente 147 pares de bases de ADN envuelto alrededor de un núcleo octámero de histonas que incluye dos copias de cada una de las histonas del núcleo: H2A, H2B, H3 y H4. Estas unidades nucleosómicas son luego organizadas y condensadas por la agregación y plegado de nucleosomas para formar la estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de condensación, y la rigidez de la estructura de la cromatina varía durante el ciclo celular, siendo más compacto durante el proceso de división celular.

[0110] Por consiguiente, la estructura de la cromatina desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción

génica, que no puede ocurrir de manera eficiente en la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones post traduccionales a las proteínas de la histona, en particular a las histonas H3 y H4, y en especial dentro de las "colas de histonas" que se extienden más allá de la estructura nucleosómica del núcleo. Estas modificaciones post traduccionales incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ribosilación, sumoilación, ubiquitinación, citrulinación, deiminación y biotinilación. Además de las colas de histonas, los núcleos de las histonas H2A y H3 pueden modificarse. Dada la función de las histonas en la cromatina, las modificaciones de las histonas son integrales para diversos procesos biológicos, como la expresión génica, la replicación del ADN, la reparación del ADN y la condensación cromosómica.

Acetilación de Histonas y Bromodominios

[0111] La acetilación de histonas generalmente se asocia con la activación de la transcripción del gen, ya que se sabe que la modificación debilita la interacción del ADN y el octámero de las histonas al cambiar el estado electrostático. Además de este cambio físico, se sabe que proteínas específicas se unen

a los residuos de lisina acetilada dentro de las histonas para funcionar de acuerdo con el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios (~ 110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas que comúnmente, pero no exclusivamente, se unen a los residuos de lisina acetilada en el contexto de las histonas. Se sabe que aproximadamente cincuenta proteínas contienen bromodominios, y tienen un rango de funciones dentro de la célula.

[0112] La familia BET de proteínas que contienen bromodominio comprende cuatro proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilada que se sitúan en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Las proteínas que contienen bromodominios que reconocen lisinas acetiladas en las histonas (como las proteínas BET y las proteínas no BET) han estado implicadas en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, los ratones knockout BRD4 homocigotos están comprometidos en su capacidad para mantener una masa celular interna y mueren poco después de la implantación del embrión, y los knockouts heterocigóticos BRD4 muestran defectos de crecimiento pre- y post-natal asociados con tasas de proliferación reducidas. El BRD4 regula los genes

expresados durante M/G1, incluidos los genes asociados al crecimiento, y permanece unido a la cromatina en todo el ciclo celular. Dey et al., 20 Mol. Biol. Cell 4899 (2009). El BRD4 también se asocia físicamente con el mediador y el P-TEFb (un heterodímero de la quinasa dependiente de ciclina 9 [CDK9], ciclina K, ciclina T o ciclina T2a o T2b) para facilitar la elongación transcripcional. Yang et al., 24 Oncogene 1653 (2005); Yang et al., 19 Mol. Cell 535 (2005). CDK9 está relacionado con la transcripción dependiente de Myc y es, por lo tanto, un blanco validado en la leucemia linfocítica crónica (CLL). Phelps et al., 113 Blood 2637 (2009); Rahl et al., 141 Cell 432 (2010).

[0113] Además, BRD4 se transloca a la proteína nuclear en testículo (proteína NUT) en pacientes con carcinoma de línea media letal, una forma agresiva de carcinoma escamoso humano. French et al., 159 Am. J. Pathol. 1987 (2001). El análisis in vitro con RNAi apoya un papel causal para BRD4 en una translocación cromosómica recurrente, t (15; 19) (q13; p13.1), que define un carcinoma letal de la línea media. French et al., 63 Cancer Res. 304 (2003). Además, se ha descubierto que la inhibición de bromodominios BRD4 da lugar a la detención/diferenciación del crecimiento de las líneas

celulares BRD4-NUT in vitro e in vivo. Filippakopoulos et al., Inhibición selectiva de BET Bromodominios, 468 *Nature* 1067 (2010).

[0114] Las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) también se han implicado en enfermedades inflamatorias. Las proteínas BET (por ejemplo, BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) regulan el ensamblaje de complejos de cromatina dependiente de acetilación de histonas que controlan la expresión génica inflamatoria. Hargreaves et al., 138 *Cell* 129 (2009); LeRoy et al., 30 *Molec. Cell* 51 (2008); Jang et al., 19 *Molec. Cell* 523 (2005); Yang et al., 19 *Molec. Cell* 535 (2005). Los genes inflamatorios clave (genes de respuesta secundaria) se regulan a la baja sobre la inhibición de bromodominio de la subfamilia BET, y los genes que no responden (genes de respuesta primaria) están preparados para la transcripción. La inhibición de bromodominio BET protege contra el shock endotóxico inducido por LPS y la sepsis inducida por bacterias in vivo. Nicodeme et al., Supresión de la inflamación por una mimica de histona sintética, 468 *Nature* 1119 (2010).

[0115] También se ha encontrado que las proteínas que contienen bromodominio (tales como proteínas BET) juegan un

papel en la infección viral. Por ejemplo, BRD4 está implicado en las fases primaria y persistente de la infección del virus del papiloma humano (VPH) de los epitelios basales, en la que la unión de BRD4 mantiene el genoma viral como un episoma extra cromosómico. En algunas cepas de VPH, la unión de BRD4 a la proteína activadora transcripcional del VPH, E2 (proteína temprana 2), atrapa el genoma viral a los cromosomas de células infectadas. La unión de BRD4-E2 es crucial tanto para transactivar E2 como para reprimir la transcripción de dos oncoproteínas de VPH (proteína temprana 6 [E6] y proteína temprana 7 [E7]). La interrupción de BRD4 o la interacción BRD4-E2 bloquea la activación génica dependiente de E2. El BRD4 también funciona para unir otras clases de genomas virales (por ejemplo, virus Herpes, virus Epstein-Barr) a la cromatina de las células infectadas. Kurg, en REPLICACIÓN DE ADN - AVANCES ACTUALES 613 (Seligmann, ed., InTech, Rijeka, Croacia, 2011).

[0116] También se ha encontrado que las proteínas que contienen bromodominio se unen a residuos de lisina acetilada en proteínas distintas de las histonas. Por ejemplo, el bromodominio del coactivador transcripcional de proteína de unión CREB (CBP) permite el reconocimiento de p53 con Lys382 acetilado. La interacción entre bromodominio y acetyl-p53 sigue

el daño del ADN y promueve la activación transcripcional inducida por p53 del inhibidor de CDK p21 y el bloqueo del ciclo celular.

[0117] Otra proteína nueva que contiene bromodominio es BAZ2B, cuya función biológica, se cree que funciona de manera similar a ACF1, el ortólogo BAZ2B de *Drosophila*. Los complejos de ACF juegan roles en el establecimiento de espaciados regulares de nucleosomas durante el ensamblaje de cromatina e influyen en los diferentes resultados de remodelación en los locus diana.

[0118] Una realización proporciona un método para regular la transcripción génica en una célula que comprende poner en contacto una proteína que contiene bromodominio con un compuesto del Compuesto 1. Otra realización proporciona un método para inhibir el reconocimiento mediado por bromodominio de una región de acetil lisina de una proteína que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto del Compuesto 1.

Medicamentos y métodos de tratamiento

[0119] Las composiciones descritas aquí son generalmente útiles para la inhibición de la actividad de una o más proteínas implicadas en la regulación epigenética. Por lo tanto, al menos una realización proporciona un método de modular la regulación epigenética mediada por una o más proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT, BET, tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1) o un mutante del mismo, al poner en contacto una célula, o cromatina dentro de una célula, con el Compuesto 1. Al menos una realización proporciona un método para modular la regulación epigenética mediada por una o más proteínas que contienen motivos de reconocimiento de acetil-lisina, también conocidos como bromodominios (por ejemplo, proteínas BET, tales como BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT, y proteínas no BET, tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1), o un mutante de los mismos, administrando a un sujeto una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

[0120] Algunas realizaciones proporcionan un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1) o un mutante del mismo, al poner en contacto una célula, o cromatina dentro de una célula, con el Compuesto 1. Algunas realizaciones proporcionan un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1), o un mutante de las mismas, en un sujeto, que comprende la etapa de administrar al sujeto a composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1. En algunas realizaciones, la proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

[0121] En algunas realizaciones se proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína que contiene bromodominio, tal como una proteína BET (BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT), proteínas no BET (tales como CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 o BRPF1) o un mutante de los mismos, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con el Compuesto 1. En algunas realizaciones, la

proteína que contiene bromodominio es una proteína BET. En algunas realizaciones, la proteína BET es BRD4.

[0122] Las enfermedades y condiciones tratables de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen cáncer, enfermedad neoplásica y otros trastornos proliferativos. Por lo tanto, un aspecto es un método para tratar un sujeto que tiene cáncer, una enfermedad neoplásica y otro trastorno proliferativo, comprendiendo el método la administración de una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 al sujeto. En una realización, un paciente humano se trata con una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 como se describe en este documento, en donde el Compuesto 1 está presente en una cantidad efectiva para inhibir de manera medible la actividad de proteína que contiene bromodominio (como BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT) en el sujeto.

[0123] La invención proporciona además un método para tratar un sujeto, tal como un ser humano, que padece cáncer, una enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo. El método comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 como se

describe en este documento, que funciona inhibiendo un bromodominio (por ejemplo, BRD4) y, en general, modulando la expresión génica, induciendo así diversos efectos celulares, en particular la inducción o la represión de la expresión génica, la detención de la proliferación celular, la inducción de la diferenciación celular o la inducción de la apoptosis.

[0124] La invención se refiere además a un método para tratar el cáncer, enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 como se describe en este documento, a un mamífero, en particular a un ser humano, en necesidad de tal tratamiento. En algunos aspectos de la invención, la enfermedad a tratar por los métodos de la presente invención es el cáncer.

[0125] Una realización proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona, en donde la composición farmacéutica se prepara mediante un proceso que incluye dispersión seca por pulverización.

[0126] Al menos una realización proporciona un medicamento para tratar un cáncer, enfermedad neoplásica u otro trastorno proliferativo en el que el medicamento comprende el Compuesto 1 como se describe en este documento. El medicamento puede comprender una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 y una matriz polimérica. El medicamento puede comprender una composición farmacéutica en la que el Compuesto 1 es el Compuesto 1 amorfo o el Compuesto 1 Forma A. El medicamento puede comprender una composición farmacéutica en la que el Compuesto 1 está micronizado.

[0127] En algunas realizaciones, el cáncer tratado por un medicamento que comprende el Compuesto 1 es carcinoma de línea media de NUT, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es el linfoma de Burkitt. En algunas realizaciones, el cáncer es glioblastoma (GBM), carcinoma basocelular, carcinoma pancreático, mieloma múltiple o leucemia mieloide aguda (AML).

EJEMPLOS

[0128] Los siguientes ingredientes, formulaciones, procesos y procedimientos para practicar los métodos descritos en la presente corresponden a los descritos anteriormente. Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la materia a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas realizaciones y no se interpretarán como limitantes de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona (Compuesto 1)

[0129] A menos que se indique lo contrario, se usaron reactivos y solventes según se recibieron de proveedores comerciales, tales como Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan,

UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz y Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haën AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)).

[0130] Los métodos conocidos por un experto en la materia se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación. Véase, *por ejemplo*, SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (QUÍMICA ORGÁNICA SINTÉTICA). (John Wiley & Sons, Inc., NY); Sandler et al., ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (PREPARACIONES DEL GRUPO FUNCIONAL ORGÁNICO) (2nd Ed., Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (REACCIONES SINTÉTICAS MODERNAS) (2^a Ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (QUÍMICA DE HETEROCICLICOS) (2^a Ed., John

Wiley & Sons, NY, 1992); March, ADV. ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECH. & STRUCTURE (4^a Ed., Wiley Intersci., NY, 1992). Otros libros de referencia y tratados adecuados detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen tales preparaciones. Véase, por ejemplo, Fuhrhop y Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS: SECOND, REVISED & ENLARGED ED. (SÍNTESIS ORGÁNICA: CONCEPTOS, MÉTODOS, MATERIALES DE INICIO: SEGUNDO, EDICIÓN REVISADA Y AMPLIADA). (John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5, 1994); Hoffman, QUÍMICA ORGÁNICA, UN TEXTO INTERMEDIO (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock, TRANSFORMACIONES ORGANICAS INTEGRALES: GUÍA DE PREPARACIONES DE GRUPOS FUNCIONALES (2^a Ed., Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (Ed.), MODERN CARBONIL CHEM. (Wiley-VCH, ISBN: 3 527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (GUÍA DE QUÍMICA DE GRUPOS FUNCIONALES DE PATAI) (Intersci. ISBN: 0-471-93022-9, 1992); Salomonas, CHEM ORGANIC (QUÍMICA ORGÁNICA). (7^a Ed., John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE CHEM. ORGANIC (QUÍMICA ORGÁNICA INTERMEDIO). (2^a Ed. Wiley-Intersci., ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUS ORGANIC CHEM.: STARTING MATS. & INTERMEDIATES: AN ULCYMAN'S ENCICLO.

(John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999), en 8 volúmenes; ORGANIC REACTIONS (REACCIONES ORGÁNICAS) (John Wiley & Sons, 1942-2000), en más de 55 volúmenes; CHEM. OF FUNCTIONAL GROUPS (QUÍMICA DE GRUPOS FUNCIONALES) (John Wiley & Sons), en 73 volúmenes.

[0131] También pueden identificarse a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society (Sociedad Química Americana), que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (American Chemical Society, Washington, DC, se puede contactar para más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos pueden prepararse en casas de síntesis químicas personalizadas, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados heterocíclicos sustituidos descritos en este documento es Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002).

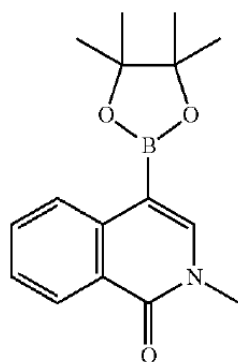
[0132] [0132] Los métodos generales para la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se proporcionan, pero no se limitan a, las siguientes referencias: WO 2009/158396; WO 2005/63768; WO 2006/112666; Briet et. al., 58 Tetrahedron 5761 (2002); WO 2008/77550; WO 2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera et al., 42 J. Med. Chem. 3860 (1999); WO 2004/29051; y US 2009/0054434. Ejemplos adicionales de la síntesis de derivados heterocíclicos sustituidos se encuentran en las siguientes referencias: WO 2012/171337; WO 2011/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell et al., 21 Bioorg. & Med. Chem. Cartas 7076 (2011); Svechkarev et al., 770. Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна 201 (2007); Coskun et al., 35 Synth. Comunicaciones 2435 (2005); Alvarez et al., 15 Sci. Synth 839 (2005); Kihara et al., 53 Heterocycles 359 (2000); Couture et al., 7 J. Chem. Soc'y 789 (1999); Kihara et al., 48 Heterocycles 2473 (1998); Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); Couturre et al., 37 Tetrahedron Letters 3697 (1996); Natsugari et al., 38 J. Med. Chem. 3106 (1995); Moehrle et al., 321 Archiv der Pharm. 759 (1988); Gore et al., 3 J. Chem. Soc'y 481 (1999); Narasimhan et al., 3 J. Chem. Socy, Chem. Commons 191 (1987); Henry et

al., 40 J. Org. Chem. 1760 (1975); Berti, 90 Gazzetta Chimica Italiana 559 (1960); Berti et al., 49 Annali di Chimica 2110, 1253 (Roma, Italia, 1959); WO 2012/000595; Couture et al., 52 Tetrahedron 4433 (1996); WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra et al., 2013 Eur. J. Org. Chem. 693 (2013); Vachhani et al., 69 Tetrahedron 359 (2013); Xie et al., 45 Eur. J. Med. Chem. 210 (2010); Mukaiyama et al., 15 Bioorg. & Med. Chem. 868 (2007); JP 2005/089352; Wang et al., 9 Molecules 574 (2004); WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675; Hares et al., 32 Egyptian J. Pharm. Sci 303 (1991); DE 2356005; DE 2133898; DE 2133998; DE 2011970; Patente de Estados Unidos N° 3.816.422; Staehle et al., 8 Justus Liebigs Annalen der Chem. 1275 (1973). Los métodos adicionales para la síntesis de los compuestos derivados heterocíclicos descritos en la presente invención están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

[0133] Con respecto a la síntesis del Compuesto 1, se usaron solventes anhidros y material de vidrio secado al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad u oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en

columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz. Para los espectros de RMN de ^1H , se usó el pico del solvente como pico de referencia.

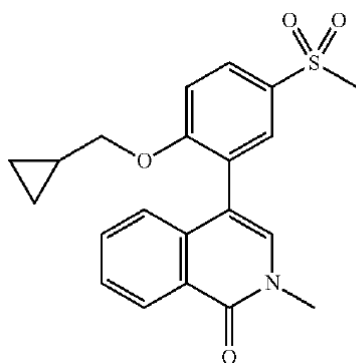
Paso 1: 2-metil-4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona



[0134] Una suspensión de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (100 mg, 0.42 mmol), bis(pinacolato)diboro (214 mg, 0.84 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (31 mg, 0.04 mmol) y acetato de potasio (104 mg, 1.05 mmol) en dioxano (2 ml) en nitrógeno se calentó a 90 °C durante 135 min. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente (TA) y se diluyó con acetato de etilo (8 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa-saturada de NaHCO_3 (8 ml) y salmuera (8 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal (10% -

EtOAc al 90%/Hexanos) para dar el compuesto del título (44 mg, 37%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.2$, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). LCMS: 286 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Paso 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona

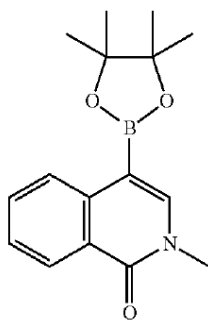


[0135] Durante aproximadamente 3 minutos, se burbujeó N_2 a través de una mezcla de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona 51 mg, 0.14 mmol), 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno (30 mg, 0.13 mmol), K_3PO_4 1 M acuoso (0.3 ml) y Pd (dppf) Cl_2 (10 mg, 0.013 mmol) en dioxano (1.15 ml), que luego se calentó a 100°C durante 1 hora y luego se filtró a través de un tapón de Na_2SO_4 anhidro usando acetato de etilo para transferir y enjuagar. La purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con

5% -50% de EA en hexano durante 4 min y continuando el isocrático al 50% EA, dio el compuesto del título ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.09 (m, 2H), 0.29 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H). LCMS: 384 (M + H) $^+$.

[0136] Alternativamente, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona se puede preparar como sigue.

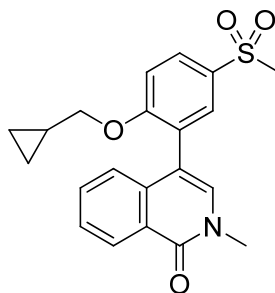
Paso 1: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolin-1-ona



[0137] Una mezcla de 4-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (8.0 g, 33.6 mmol), bis (pinacolato) diboro (17.1 g, 67.2 mmol), KOAc (6.6 g, 67.2 mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (3.1 g, 3.36 mmol) y X-Phos (1.6 g, 3.36 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 15:1) para dar el compuesto del título (6.0 g, 62%) como un sólido.

Paso 2: 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil]-2-metilisoquinolin-1-ona



[0138] El compuesto del título de la Etapa 1 (5.0 g, 17.5 mmol), 2-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-4-metilsulfonilbenceno (6.4 g, 21 mmol), K_3PO_4 (9.3 g, 43.9 mmol) y Pd (dppf) Cl_2 (1.4 g, 1.75 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (100 ml/10 ml) se agitaron a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA: DCM = 1:4). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en DCM/MTBE (1:1, 50 ml) para dar el compuesto del título (4.0 g, 60%) como un sólido blanco. 1H RMN: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.51 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.16

(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.11-0.09 (m, 2H). LCMS: 384.1 (M + H)⁺. Véase también la Solicitud de patente de los Estados Unidos. No. 14/517,705.

Ejemplo 2. Ensayo de inhibición enzimática in vitro

[0139] La determinación de la IC₅₀ inhibitoria de BRD4 por el derivado heterocíclico del Compuesto 1 se realizó como sigue. BRD4 marcado con His (His-tagged BRD4) fue clonado, expresado y purificado. Filipakopoulos et al., 468 *Nature* 1067-73 (2010). La unión y la inhibición de BRD4 se evaluaron mediante el control de la interacción del péptido H4-tetraacético biotinilado (AnaSpec, H4K5/8/12/16 (Ac), etiquetado con biotina) con el objetivo utilizando la tecnología AlphaScreen (Life Technologies). En un pocillo ProxiPlate de 384 se combinó BRD4 (BD1) (final 2 nM) con péptido (15 nM final) en HEPES 50 mM (pH 7.3), NaCl 10 mM, TCEP 0.25 mM, BSA al 0.1% (p/v), y 0.005% (p/v) Brij 35 en presencia de DMSO (DMSO final 0.4%) o serie de dilución del Compuesto 1 en DMSO. Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, se agregaron perlas donadoras de estreptavidina alfa y perlasceptoras de níquel-quelato a una concentración final de 5 µg/ml. Después de 2 horas de equilibrio, las placas se leyeron en un instrumento

Envision y la IC_{50} se calculó utilizando un ajuste de curva no lineal de cuatro parámetros. Se cuantificó la capacidad del Compuesto 1 para inhibir la actividad de BRD4 y se determinó el valor de IC_{50} respectivo. Para comparación, un compuesto relacionado, 2-metil-4-fenilisoquinolin-1-ona, tenía un IC_{50} de 2.782 μ M en este ensayo. El compuesto 1 exhibió un valor $IC_{50} \leq 0.5$ uM en este ensayo, como se muestra en la Tabla 1.

Ejemplo 3. Ensayo Celular *in vitro*

[0140] Se realizó un ensayo de proliferación celular colorimétrico (ensayo Cell-MTS) para evaluar la capacidad de los inhibidores de BRD4 derivados heterocíclicos descritos en este documento para efectuar la proliferación de líneas celulares de cáncer establecidas.

[0141] Principio de ensayo: el ensayo Cell-MTS es un ensayo colorimétrico basado en placa de 7 días que cuantifica la cantidad de NADH recién generado en presencia o ausencia del compuesto de prueba. El nivel de NADH se usa para la cuantificación de la proliferación de células cancerosas.

[0142] Método de ensayo: se obtuvieron líneas celulares de cáncer establecidas con una variedad de mutaciones de la American Type Culture Collection (ATCC) y se pasaron de manera rutinaria de acuerdo con los protocolos ATCC. Para el ensayo de rutina, estas células se sembraron a densidades que permitieron ~ 90% de confluencia después de 7 días de cultivo. Células Raji, células de linfoma de Burkitt humanas, (cMYC) se sembraron en 15000 células en pocillos de 96. Células HL-60, células de proleucemia humana, (NRAS, p16, p53, c Myc amplificado) se sembraron a 5.000 células en pocillos de 96. Células NCI-H460, células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas, (KRAS, PIK3CA, STK11, p16) se sembraron a 3.000 células en pocillos de 96. Las células chapadas se incubaron durante 24 horas y, posteriormente, las células recibieron una dilución de 11 puntos del Compuesto 1 con una concentración final de 100 μ M a 2.0 nM. Las células se incubaron en presencia del fármaco durante 168 horas a 37 °C y 5% de CO₂. Al final de este período de incubación, se eliminan 80 μ L de medio y 20 μ L de CellTiter96®. Se añadió una solución de ensayo de proliferación celular no radiactiva (Promega). Las células se incubaron hasta que se alcanzó una OD₄₉₀ > 0.6. Los valores IC₅₀ se calcularon utilizando el paquete de software IDBS XLfit e incluyen valores de OD₄₉₀ sustraídos de fondo y normalización

a controles DMSO. Los valores de IC₅₀ de proliferación celular se cargaron y archivaron usando la Chem Biography Platform. La Tabla 1 proporciona los resultados de los experimentos de ensayo de inhibición enzimática *in vitro* y los experimentos de ensayo basados en cultivo celular *in vitro* realizados con el Compuesto 1.

Tabla 1. Actividad *in vitro* de 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilfenil] 2 metilisoquinolin-1-ona (Compuesto 1)

	BRD4	Raji	HL-60	H460
IC ₅₀ en μ M:	≤ 0.5 μ M	≤ 0.5 μ M	≤ 0.5 μ M	> 5.0 μ M

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 1 de forma cristalina A [0143] Se recogieron fracciones puras de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice del Compuesto 1 (60:40 Hex/EtOAc a 100% EtOAc), se filtraron a través del filtro de pulido y se concentraron a ~ 800 ml - 1000 ml. La suspensión resultante se filtró y se lavó con una mezcla de Hex/EtOAc (50:50, 2 x 200 ml). El sólido amarillo claro se secó a vacío a temperatura ambiente para proporcionar 128.6 g de Compuesto 1 purificado.

[0144] Se cargó con el Compuesto 1 (140.6 g) en THF filtrado (840 ml) en un matraz de fondo redondo de 3-bocas y 3 litros equipado con un agitador de cabeza, termopar, condensador, capa de calentamiento y entrada de nitrógeno. La suspensión se calentó a 40 °C - 45 °C y se mantuvo durante 1 hora. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron dos veces con THF (100 y 50 ml). El sólido se secó a vacío a 30 °C - 35 °C para proporcionar 128.4 g de Compuesto 1 cristalino.

Ejemplo 5a: Estudio XRPD del Compuesto 1

[0145] También se recogieron patrones de XRPD en un difractómetro Bruker AXS D8 Advance utilizando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ -2 θ , y divergencia de V4 y hendiduras receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. El software utilizado para la recopilación de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 y los datos fueron analizados y presentados usando Diffrac Plus EVA v15.0.0.0.

[0146] Las muestras se realizaron en condiciones ambientales como muestras de placas planas usando polvo tal como se recibió. La muestra se empacó suavemente en una cavidad cortada

en una oblea de silicio pulido, de fondo cero (510). La muestra fue girada en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son: Rango angular: 2θ a 42° 2θ ; Tamaño de paso: $0.05^\circ 2\theta$; Tiempo de recolección: 0.5 s/paso. La Figura 1 muestra el difractograma XRPD del Compuesto 1 de Forma A. Los picos de reflexión de XRPD significativos incluyen, pero no están limitados a los picos 7.8, 9.0, 15.7, 18.0, 21.1, 22.0, 23.6 y $24.5\ 2\theta$.

Ejemplo 5b: estudio XRPD del compuesto amorfo 1

[0147] Compuesto cristalino 1 (516 mg) se disolvió en diclorometano (11 ml). Los solventes se eliminaron al vacío (40°C , 30 mbar). El sólido residual se secó adicionalmente al vacío (25°C , 0 mbar) durante 30 minutos y se analizó mediante XRPD. El difractograma XRPD no muestra picos de difracción. La figura 2 muestra el difractograma XRPD del compuesto amorfo 1.

Ejemplo 6: Estudio de la calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto 1 de la forma A

[0148] Los datos DSC se recogieron en un Mettler DSC 823E equipado con un auto-muestreo de treinta y cuatro (34)

posiciones. El instrumento fue calibrado para energía y temperatura usando indio certificado. Típicamente, cada muestra (por ejemplo, 4.877 mg) se calienta a 10 °C/min de 25 °C a 350 °C 0.5 mg - 5 mg en una bandeja de aluminio con agujeros. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra. El software de análisis de datos y control de instrumentos fue STARE v12.1. W_g^{-1} , Integral -599.85 mJ normalizado J_g^{-1} . El inicio se expuso a 224.33 °C; una endoterma aguda atribuible a la masa fundida de la muestra apareció a 224.95 °C, y se ilustra en la FIG. 3.

Ejemplo 7: Estudio de sorción gravimétrico de vapor (GVS) del compuesto de forma A 1

[0149] Se obtuvieron isotermas de adsorción usando un analizador de adsorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por el software DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (o v 1.0.1.3). La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió mediante una sonda Rotronic calibrada (rango dinámico de 1.0%HR-100%HR), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de

la masa) de la muestra en función del %HR fue monitoreado constantemente por la microbalanza (precisión ± 0.005 mg).

[0150] Típicamente, se colocaron 5 mg - 20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó a 40%HR y 25 °C (condiciones típicas de la habitación). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de 10%HR sobre un 0%-90%HR. El análisis de los datos se realizó utilizando Microsoft Excel utilizando DVS Analysis Suite v6.2 (o 6.1 o 6.0). La Figura 4 ilustra un gráfico de los datos de la isoterma de adsorción.

Ejemplo 8: Estudio acuoso de la solubilidad del compuesto 1 de la forma A

[0151] Usando el método del matraz de sacudida cinética, se determinó que la solubilidad de la Forma A del Compuesto 1, a pH = 7.4 en tampón de fosfato 50 mM, era de 2.6 $\mu\text{g/ml}$ -3.7 $\mu\text{g/ml}$.

Ejemplo 9: Estudio farmacocinético para determinar la proporcionalidad de la dosis en rata después de la administración oral de la Forma cristalina A del Compuesto 1

[0152] La Forma cristalina A del Compuesto 1 proporcionó niveles de exposición no lineales (AUC 0 - 24 h) cuando se administró por vía oral a 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg a ratas hembra Sprague Dawley como una suspensión en Tween al 1%, PEG400 al 40% y 59% de HPMC al 0.5%. Un resumen de este estudio se ilustra en la Figura 5.

Ejemplo 10: Preparación de dispersiones secada por pulverización del Componente 1

[0153] Se prepararon dispersiones secada por pulverización (SDD) mezclando una solución de Compuesto 1 en diclorometano con polivinilpirrolidona (PVP K12 PF) o hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 LV) en relaciones de Compuesto 1:polímero de 1:1 o 1:3, dando como resultado cuatro combinaciones únicas, seguido de secado por pulverización de cada preparación usando un secador por pulverización Buchi a escala de laboratorio (parámetros Buchi B290: entrada T°: 80 °C; salida T °: 57 °C; aspirador 100%; boquilla aire 30 mm; velocidad de la bomba: 25%; configuración: bucle abierto).

Ejemplo 11: estudio PK para determinar los niveles de exposición plasmática en el ratón 6 horas después de la administración oral de varias preparaciones SDD del Compuesto 1

[0154] Con el fin de determinar los niveles de exposición al plasma de los cuatro SDD preparados como se describió anteriormente, cada una de las preparaciones se administró por vía oral a ratones hembra CD-1 como una suspensión en MC al 0.5%. La Figura 6 ilustra los resultados de este experimento. Para resumir:

En la composición que comprende polímero de PVP con una relación Compuesto 1: polímero de 1:1, el Compuesto 1 tenía un AUC 0-6 h medio de 7.193 hr ng/ml.

En la composición que comprende polímero de PVP con una relación de Compuesto 1: polímero de 1:3, el Compuesto 1 tenía un AUC 0-6hr medio de 8.872 hr ng/ml.

En la composición que comprende polímero de HPMC con una relación Compuesto 1: polímero de 1:1, el Compuesto 1 tenía un AUC 0-6 h medio de 10.484 hr ng/ml.

En la composición que comprende polímero de HPMC con una relación Compuesto 1: polímero de 1:3, el Compuesto 1 tenía un AUC 0-6 h medio de 24.430 hr ng/ml.

Ejemplo 12: Preparación de SDD del Compuesto 1 con HPMC en una relación Compuesto 1: polímero de 1:3.

[0155] La dispersión secada por pulverización se preparó mezclando una solución de Compuesto 1 en diclorometano con hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 LV) (HPMC) en una relación Compuesto 1: polímero de 1:3, agitando la mezcla durante la toda la noche, y luego secado por pulverización utilizando un secador por pulverización Buchi a escala de laboratorio.

Ejemplo 13: estudio XRPD del Compuesto 1) como un SDD con HPMC

[0156] El difractograma XRPD de una dispersión secada por pulverización del Compuesto 1: HPMC (relación 1:3) al 25%, como se preparó en el Ejemplo 12, se muestra en la Figura 7.

Ejemplo 14: Estudio PK para determinar la proporcionalidad de la dosis en rata o perro después de la administración oral de SDD del Compuesto 1

[0157] El Compuesto 1 preparado como un 25% de Compuesto 1: HPMC SDD como se describe en el Ejemplo 12 mostró una proporcionalidad de la dosis aproximada a través de intervalos de dosis de 10 mg/k a 300 mg/k cuando se administró como una forma de dosificación oral (suspensión de metilcelulosa (MC) al 0.5%) a ratas hembra Sprague Dawley. Los resultados se muestran en la figura 8a. La proporcionalidad de la dosis aproximada se evidencia a través de un intervalo de dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg cuando el Compuesto 1 se preparó como un Compuesto 1 al 25%: SDD de HPMC como se describe en el Ejemplo 12 se administró como forma de dosificación oral (suspensión de MC al 0.5%) a los perros beagle machos. Los resultados se muestran en la figura 8b.