(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 941 741**

(51) Int. CI.:

A61K 9/20 (2014.01)
A61K 31/519 (2010.01)
A61K 31/5386 (2010.01)
A61K 31/5377 (2010.01)
A61P 35/00 (2010.01)
A61P 19/02 (2010.01)
A61P 29/00 (2010.01)
A61P 35/02 (2010.01)
A61P 37/02 (2010.01)
A61P 37/06 (2010.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2016 PCT/GB2016/052577**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17029518**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2016 E 16756765 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2023 EP 3337460**

(54) Título: **Composiciones que comprenden un compuesto heterocíclico tricíclico**

(30) Prioridad:

19.08.2015 GB 201514758

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2023

(73) Titular/es:

CONVALIFE (SHANGHAI) CO. LIMITED (100.0%)
Building 26, 1000 Zhangheng Road, Pudong New District
Shanghai 201203, CN

(72) Inventor/es:

SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH;
BONE, ELIZABETH ANN;
SILVA, FRANCK ALEXANDRE y
CECIL, ALEXANDER RICHARD LIAM

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden un compuesto heterocíclico tricíclico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación que comprende compuestos que actúan como inhibidores de las enzimas fosfoinosítido 3-quinasa de clase IA, PI3K-p110β y p110δ, para el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

Antecedentes de la invención

Las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) constituyen una familia de lípido quinasas implicadas en la regulación de una red de vías de transducción de señales que controlan una serie de procesos celulares. Las PI3K se clasifican en tres subfamilias distintas, denominadas clase I, II y III en función de sus especificidades de sustrato. Las PI3K de clase IA poseen una subunidad catalítica p85α, p85β o p55δ en complejo con una de tres subunidades reguladoras, p85α, p85β o p55δ. Las PI3K de clase IA son activadas por receptores de tirosina quinasas, receptores de antígenos, receptores acoplados a proteína G (GPCR) y receptores de citoquinas. Las PI3K de clase IA generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato ($PI(3,4,5)P_3$), un segundo mensajero que activa la AKT diana en dirección 3'. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluyen la progresión, proliferación, supervivencia y crecimiento de las células tumorales, y existe evidencia significativa que sugiere que la vía PI3K/AKT está desregulada en muchos cánceres humanos. Además, la actividad de PI3K se ha relacionado con la endocrinología, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos inmunitarios y la inflamación. Se ha establecido que PI3K-p110δ juega un papel crítico en el reclutamiento y activación de células inmunitarias e inflamatorias. PI3K-p110δ también está regulado positivamente en varios tumores humanos y desempeña un papel clave en la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

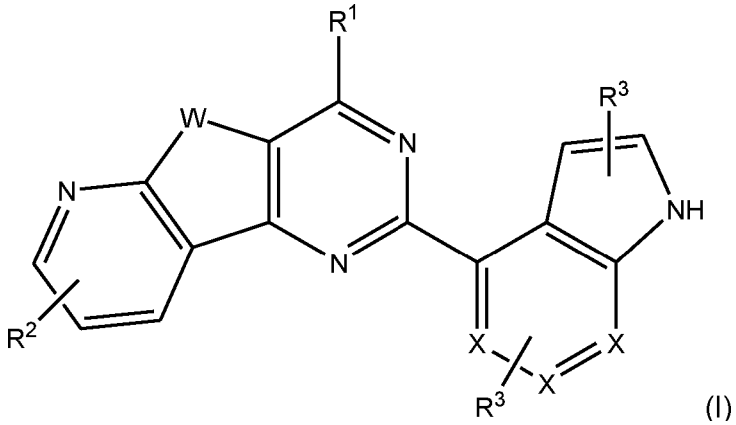
Los compuestos que son capaces de modular la actividad de p110β y p110δ tienen un potencial terapéutico importante en el cáncer y los trastornos inmunológicos e inflamatorios. El documento WO 2011/021038 A1 describe compuestos heterocíclicos tricíclicos que son inhibidores de PI3K-p110δ. El documento WO 2010/052569 A2 describe compuestos a base de triazina, pirimidina y piridina inhibidores de fosfoinosítido PI3K y mTOR. El documento WO 2015/121657 A1, publicado el 20 de agosto de 2015, describe la síntesis de compuestos según la fórmula I que se muestra a continuación.

Para administrar la cantidad óptima de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente, es necesario optimizar las propiedades fisicoquímicas que incluyen, entre otras, la solubilidad. Por lo tanto, es importante formular dichos compuestos de PI3K en una forma en la que puedan dispensarse fácilmente a los pacientes y/o usarse en estudios clínicos.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en su forma de sal de succinato, y al menos un excipiente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende del 1 al 50 % en peso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y del 10 al 90 % en peso de al menos un relleno; 0,1 a 20% en peso de al menos un aglutinante; 1 a 20% en peso de al menos un desintegrante; y 0,1 a 10% en peso de al menos un lubricante o deslizante. Las composiciones descritas pueden tener mayor actividad y/o biodisponibilidad que los compuestos descritos en el documento WO 2011/021038. El compuesto de acuerdo con la Fórmula I, preferiblemente en su forma de sal, se denominará aquí como el ingrediente farmacéutico activo (API).

La Fórmula I está representada por:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

W es O, N-H, N-(alquilo C_1-C_{10}) o S;
cada X se selecciona independientemente para cada aparición de CH, CR^3 o N;
R^1 es un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N u O;
R^2 es L-Y;
cada L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, alquileno C_1-C_{10}, alquenileno C_2-C_{10} y alquinileno C_2-C_{10};
Y es un heterociclo no aromático fusionado, puenteado o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos) cada uno seleccionado independientemente de N u O, y que comprende de 5 a 12 carbonos o heteroátomos en total ; y
cada R^3 es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, halógeno, fluoro alquilo C_1-C_{10}, O-alquilo C_1-C_{10}, -NH-alquilo C_1-C_{10}, alquilo S-C_1-C_{10}, O-fluoro alquilo C_1-C_{10}, NH-acilo, NH-C(O-NH-alquilo C_1-C_{10}, C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10}, arilo o heteroarilo.

Descripción de las realizaciones preferidas

Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, "alquilo" significa un grupo alquilo C_1-C_{10}, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C_1-C_6. Más preferiblemente, es un resto alquilo C_1-C_4. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" significa un grupo alquenilo C_2-C_{10}. Preferiblemente, es un grupo alquenilo C_2-C_6. Más preferiblemente, es un grupo alquenilo C_2-C_6. Los radicales alquenilo pueden ser mono o disaturados, más preferiblemente monosaturados. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y 1-butenilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propenileno.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" es un grupo alquinilo C_2-C_{10} que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un grupo o resto alquinilo C_2-C_4. Puede ser divalente.

Cada uno de los grupos alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido entre sí, es decir, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con alquenilo C_2-C_{10}. También pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C_3-C_{10}), arilo o heteroarilo. También pueden estar sustituidos con halógeno (por ejemplo, F, Cl), NH_2, NO_2 o hidroxilo. Preferiblemente, pueden estar sustituidos con hasta 10 átomos de halógeno o más preferiblemente hasta 5 halógenos. Por ejemplo, pueden estar sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. Preferiblemente, el halógeno es flúor. Por ejemplo, pueden estar sustituidos con CF_3, CHF_2, CH_2CF_3, CH_2CHF_2 o CF_2CF_3.

Como se usa en el presente documento, el término "fluoroalquilo C_1-C_{10}" significa un alquilo C_1-C_{10} sustituido con uno o más átomos de flúor. Preferiblemente, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de flúor. Ejemplos de "fluoroalquilo C_1-C_{10}" son CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, CH_2CHF_2 o CF_2CF_3.

Como se usa en el presente, "arilo" significa un radical aromático monovalente o divalente (según corresponda), monocíclico, bicíclico o tricíclico, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de alquilo C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino, mono alquilamino C_1-C_3, bis alquilamino C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_3, mono (C_1-C_3 alquilo) amino C_1-C_3 alquilo, bis(alquilo C_1-C_3) amino alquilo C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_3,

aminocarbonilo, monoalquil C_1-C_3 aminocarbonilo, bis alquil aminocarbonilo C_1-C_3, -SO_3H, alquilsulfonilo C_1-C_3, aminosulfonilo, mono alquil C_1-C_3 aminosulfonilo y bis-alquil C_1-C_3 aminosulfonilo.

Como se usa en el presente, "heteroarilo" significa un radical aromático monovalente o divalente (según corresponda), monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dicho radical opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, preferiblemente seleccionados del grupo de alquilo C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino C_1-C_3, bisalquilamino C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, aminoalquilo, mono (alquilo C_1-C_3), amino alquilo C_1-C_3, bis (alquilo C_1-C_3) amino alquilo C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_3, aminocarbonilo, monoalquil C_1-C_3 aminocarbonilo , bis alquil C_1-C_3 aminocarbonilo, -SO_3H, alquilsulfonilo C_1-C_3, aminosulfonilo, mono alquil C_1-C_3 aminosulfonilo y bis alquil C_1-C_3 aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" es un radical carbocíclico monovalente o divalente que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferentemete, contiene uno o dos heteroátomos. Preferiblemente, al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno. Puede ser monocíclico o bicíclico. Preferiblemente está saturado. Ejemplos de heterociclos son piperidina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, azetidina u oxetano. Más preferiblemente, el heterociclo es morfolina.

El anillo heterocíclico puede ser mono- o di-insaturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino, monoalquilamino C_1-C_3, bisalquilamino C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_3, mono (alquil C_1-C_3) amino, alquilo C_1-C_3, bis (alquilo C_1-C_3) amino alquilo C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, alquil C_1-C_3 sulfonilamino, halo (por ejemplo, F), nitro, ciano, carboxi, haloalquilo C_1-C_3 (por ejemplo, CF3), alcoxicarbonilo C_1-C_3, aminocarbonilo, mono alquil C_1-C_3 aminocarbonilo, bis C_1-C_3 alquilaminocarbonilo, -SO_3H, alquilsulfonilo C_1-C_3, aminosulfonilo, mono alquil C_1-C_3 aminosulfonilo y bis alquil C_1-C_3 aminosulfonilo.

En resumen, cada uno de los grupos definidos anteriormente, es decir, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados preferiblemente del grupo de C1-C6 alquilo, hidroxi, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino, mono alquil C_1-C_3 amino, bis alquil C_1-C_3 amino, acilamino C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_3, mono (alquil C_1-C_3) amino alquilo C_1-C_3, bis (alquil C_1-C_3) amino alquilo C_1-C_3, acilamino C_1-C_3, alquil sulfonil C_1-C_3 amino, acilo, halo (por ejemplo, fluoro), nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C_1-C_3 carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C_1-C_3 aminocarbonilo, bis alquil C_1-C_3 aminocarbonilo, -SO_3H, alquilsulfonilo C_1-C_3, aminosulfonilo, mono alquil C_1-C_3 aminosulfonilo y bis alquil C_1-C_3 aminosulfonilo.

Cabe señalar que -NH-alquilo C_1-C_{10}, NH-acilo, NH-C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10} y C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10} pueden también escribirse como -NC_1-C_{10}alquilo, N-acilo, NC(O)-NC_1-C_{10}alquilo y C(O)-NC_1-C_{10}alquilo.

Como se usa en el presente, los grupos anteriores pueden ir seguidos del sufijo -eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo enlazador.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "fusionado" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Los sistemas fusionados, por ejemplo, los sistemas bicíclicos fusionados, son aquellos en los que dos anillos comparten dos y solo dos átomos.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "puenteado" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Los compuestos puenteados son compuestos que contienen anillos entrelazados. Según la invención, los átomos del grupo no aromático con puente que forman la cabeza de puente son un átomo de carbono terciario (cuando el átomo restante es hidrógeno) o un átomo de carbono cuaternario (cuando el átomo restante no es hidrógeno). Se puede considerar que el puente es una cadena de átomos (por ejemplo, alquilo) o un solo átomo (por ejemplo, O, S, N, C) que conecta dos cabezas de puente.

Como se usa en el presente, se pretende que el término "espirocíclico" adopte su significado habitual dentro de la técnica de la química orgánica. Por ejemplo, un compuesto espirocíclico es un bicíclico cuyos anillos están unidos a través de un solo átomo (conocido como espiroátomo). Los anillos pueden ser de diferente tamaño o pueden ser del mismo tamaño. Preferentemente, según la invención, los dos anillos unidos por un mismo átomo son heterociclos no aromáticos, preferentemente heterocicloalquilos. Por ejemplo, el grupo no aromático espirocíclico de fórmula I puede ser un bicíclico en donde ambos anillos son heterocicloalquilo y están unidos a través del mismo átomo, preferiblemente un átomo de carbono.

Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como una serie de estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos estos enantiómeros y diastereoisómeros y sus mezclas.

Como se describe en el presente documento, los recubrimientos entéricos o polímeros utilizados para recubrir fórmulas de dosificación farmacéuticas incluyen derivados de celulosa, vinilo y acrílico. Los materiales poliméricos entéricos son principalmente ácidos débiles que contienen grupos funcionales ácidos, que son capaces de ionizarse a pH elevado. El recubrimiento entérico puede recubrir un núcleo de una fórmula de dosificación sólida descrita en el presente documento y controla la ubicación en el tracto digestivo donde se libera y se absorbe el agente activo contenido en el núcleo de la fórmula de dosificación sólida. En ciertas realizaciones, el recubrimiento entérico está en forma de uno o más componentes seleccionados del grupo que incluye polímeros, ácidos grasos, ceras, goma laca, plásticos y fibras vegetales.

El recubrimiento entérico puede comprender uno o más de los siguientes: acrilatos y copolímeros de acrilato, incluyendo copolímero de ácido metacrílico/éster metílico de ácido metacrílico y copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo; ésteres de celulosa, incluidos ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa y succinato de acetato de celulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; derivados de polivinilo, incluido ftalato de acetato de polivinilo; y carboximetil etil celulosa. En algunas realizaciones específicas, el recubrimiento entérico incluye uno o más componentes vendidos bajo nombres comerciales, por ejemplo, EMCOAT 120 N, MARCOAT 125, AQUACOAT CPD®, SEPIFILM™, AQUACOAT® ECD, METOLOSE®, SURETERIC® y EUDRAGIT®. En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento entérico puede comprender colorantes.

El recubrimiento entérico puede comprender además un plastificante. En algunas realizaciones, el plastificante influirá, es decir, aumentará o disminuirá, la velocidad de disolución del recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, el plastificante puede ser lipófilo. En otras realizaciones, el plastificante puede ser hidrófilo.

El plastificante puede comprender uno o más del grupo que incluye cetanol, triacetina, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo, ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dietilo y ftalato de dibutilo, succinato de dibutilo, propilenglicol, polietilenglicol (PEG) y aceites y glicéridos como el aceite de coco fraccionado.

La composición farmacéutica también puede comprender un antioxidante. Los antioxidantes se usan para proteger los ingredientes dentro de la composición que son susceptibles de oxidación por agentes oxidantes que también están incluidos dentro de la composición. Los ejemplos de antioxidantes incluyen antioxidantes solubles en agua como ácido ascórbico, sulfito de sodio, metabisulfito, miosulfito de sodio, formaldehído de sodio, sulfoxilato, ácido isoascórbico, ácido isoascórbico, clorhidrato de cisteína, 1,4-diazobiciclo-(2,2,2)-octano, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de antioxidantes solubles en aceite incluyen palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, galato de propilo y potasio, galato de octilo, galato de dodecilo, fenil-a-naftil-amina y tocoferoles tales como a-tocoferol.

También se pueden añadir soluciones tampón para mantener un pH establecido de la composición. Los ejemplos de soluciones tampón incluyen, entre otros, citrato de sodio, acetato de calcio, metafosfato de potasio, monobase de fosfato de potasio y ácido tartárico.

También se puede añadir un agente espesante a la composición para proporcionar volumen a la composición. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen, entre otros, PEG, manitol, dextrano, ciclodextrinas, trehalosa, lactosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, glicina y derivados de los mismos.

Como se usa aquí, el desintegrante puede ser un desintegrante intra o extra granular. El desintegrante se puede seleccionar del grupo que consiste en almidones, por ejemplo, almidón de carboximetilo de sodio; arcillas; celulosas, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de bajo contenido de sustitución; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona o povidona reticulada, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. Preferiblemente, el desintegrante utilizado en la presente invención comprende povidona reticulada o carboximetilcelulosa sódica reticulada, más preferiblemente povidona reticulada.

Como se usa aquí,el relleno o diluyente se puede seleccionar del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa secada por aspersión, manitol DC, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, almidones tales como almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, azúcar glas, azúcar comprimible, dextratos, dextrina , dextrosa, lactosa, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa, talco, fosfato de calcio, dihidrato de fosfato de calcio cálcico, etilcelulosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y cloruro de sodio.

Como se usa aquí, un aglutinante puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, polisacáridos, lactosa, almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de celulosa, metilcelulosa, xilitol, sorbitol y maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona , polietilenglicol, acacia, alginato, alginato de sodio, ácido algínico, cera de candelilla, cera de carnauba, almidón de maíz, copolividona, povidona, un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo y óxido de polietileno.

Como se describe en el presente documento, la formulación puede comprender además un tensioactivo. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos y combinaciones de los mismos. Estos tensioactivos pueden incluir tensioactivos no iónicos tales como ésteres o amidas de ácidos grasos o análogos de éter, o derivados hidrófilos de los mismos. Monoésteres o diésteres, o derivados hidrofílicos de los mismos; o mezclas de los mismos. Monoglicéridos o diglicéridos, o derivados hidrofílicos de los mismos; o mezclas de los mismos. Mezclas que tienen mono- y/o diglicéridos enriquecidos, o derivados hidrofílicos de los mismos; tal vez parcialmente derivados con un resto hidrofílico; Monoésteres o diésteres o ésteres múltiples de otros alcoholes, polioles, sacáridos u oligosacáridos o polisacáridos, oligómeros de oxialquileno o polímeros o polímeros de bloque; o derivados hidrófilos de los mismos; los análogos de amida de los mismos. Los derivados de ácidos grasos de aminas, poliaminas, poliiminas, aminoalcoholes, aminoazúcares, hidroxialquilaminas, hidroxipoliiminas, péptidos, polipéptidos; los análogos de éter de los mismos. Los tensioactivos también pueden ser tensioactivos iónicos o zwitteriónicos tales como sales de ácidos grasos, sales biliares, sulfatos, sulfonatos, sulfosuccinatos, carboxilatos, lactilatos, fosfolípidos y derivados, sales de amonio cuaternario, sales de amina, sales de amonio polietoxilado o mezclas de los mismos.

La presente invención incluye el uso de tensioactivos seleccionados de laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio, lecitina, lisolecitina, fosfatidilglicerol, polietilenglicol-fosfatidiletanolamina, bromuro de cetiltrimetilamonio, laurilbetaína, ésteres de sacarosa, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, glicéridos polietilenglicosilados, glicéridos PEGilados y combinaciones de los mismos. Estos tensioactivos no iónicos pueden incluir mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol, polietileno glicéridos de almendras glicosilados, polietileno glicéridos de maíz glicosilados, triglicéridos caprílico/cáprico polietileno glicosilados, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxil 20 Cetoestearil éter, polioxil 10 oleil éter y combinaciones de los mismos. Los tensioactivos no iónicos adecuados adicionales incluyen estearato de PEG, aceite de ricino hidrogenado de PEG, laurato de PEG, ésteres de aceite de semilla de albaricoque de PEG, caprilato de PEG, caprato de PEG, miristato de PEG, palmitato de PEG y oleato de PEG y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, un tensioactivo usado en la composición de la presente invención es laurilsulfato de sodio o monoestearato de glicerilo. Más preferiblemente, el tensioactivo utilizado en la composición de la presente invención es laurilsulfato de sodio.

Dichos tensioactivos se pueden usar en combinación con otros tensioactivos como co-tensioactivos. Los cotensioactivos adecuados incluyen tensioactivos seleccionados de la lista anterior que tienen un HLB inferior a 10.

Como se usa aquí, el deslizante se puede seleccionar del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, sílice pirogénica, talco y carbonato de magnesio.

Como se utiliza en el presente documento, los lubricantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en minerales, como talco y sílice, y grasas y ácidos grasos, como estearina vegetal, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, aceite de ricino, behenato de glicerilo, aceite mineral, poloxámeros, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio. El lubricante también se puede seleccionar del grupo que consiste en sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, fosfato de calcio tribásico, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, celulosa en polvo de polietilenglicol y celulosa microcristalina. Preferiblemente, el lubricante usado en la presente invención comprende estearato de magnesio.

Generalmente se utiliza un deslizante en combinación con un lubricante. Se utilizan para promover el flujo de polvo al reducir la fricción y la cohesión entre partículas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice pirógena, talco, carbonato de magnesio junto con los mencionados anteriormente bajo los enumerados como lubricantes.

También se puede añadir un conservante a la composición según la presente invención. Se añaden conservantes para proteger la composición de la degradación y/o contaminación microbiana. Los ejemplos de conservantes incluyen aceite de liquipar, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isopropilparabeno, isobutilparabeno, diazolidinil urea, imidazolidinil urea, diazolindilurea, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol y mezclas de los mismos (por ejemplo, aceite de liquipar).

La cantidad de cada excipiente utilizada en el presente puede variar dentro de los rangos convencionales en la técnica. Sin embargo, los rangos preferidos se describen a continuación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse mediante cualquier método aceptable o reconocido en la técnica que incluye, entre otros: granulación de los componentes del núcleo para formar una mezcla de tableta antes de la formación del núcleo mediante granulación en seco, granulación en húmedo, granulación en húmedo de bajo cizallamiento, granulación en húmedo de alto cizallamiento y granulación en lecho fluido; lubricación de gránulos; compresión de la mezcla de tabletas en una prensa de tabletas para formar el núcleo; recubrimiento del núcleo con un recubrimiento entérico utilizando bandejas de recubrimiento, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento en seco y similares. Preferiblemente, la composición farmacéutica y la forma de dosificación sólida de la presente invención se preparan utilizando un proceso de granulación en húmedo. Este proceso de formación de tabletas es bien conocido por los expertos en la materia.

Grupos preferidos de la invención

Formulación

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención es una composición adecuada para administración oral, por ejemplo, tabletas y cápsulas.

Preferiblemente, el ingrediente farmacéutico activo, es decir, el compuesto según la Fórmula I, está presente en una cantidad de 0,1 a 50 % en peso, más preferiblemente de 5 a 30 % en peso basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición comprende al menos un relleno en una cantidad de 10 a 90 % en peso basado en el peso total de la composición, más preferiblemente 10 a 64 % en peso o 10 a 50 % en peso basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición comprende al menos un aglutinante en una cantidad de 0,1 a 20 % en peso con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente de 1 a 20 % en peso o de 1 a 10 % en peso.

Preferiblemente, la composición comprende al menos un desintegrante en una cantidad de 1 a 20% en peso basado en el peso total de la composición. Más preferiblemente, 1 a 10% en peso

Preferiblemente, la composición comprende al menos un lubricante o deslizante en una cantidad de 0,1 a 10% en peso basada en el peso total de la composición. Más preferiblemente, la composición comprende al menos un lubricante en una cantidad de 0,5 a 5% en peso.

En una realización, la composición comprende:

del 10 a 50% en peso de un compuesto según la reivindicación 1;
del 10 al 90 % en peso de al menos un relleno;
del 0,1 al 20 % en peso de al menos un aglutinante;
del 1 al 20 % en peso de al menos un desintegrante; y
del 0,1 al 10 % en peso de al menos un lubricante o deslizante.

En una realización, la composición comprende:

del 0,1 a 50% en peso de un compuesto según la reivindicación 1;
del 10 al 90 % en peso de al menos un relleno;
al 20 % en peso de al menos un aglutinante;
del 1 al 20 % en peso de al menos un desintegrante; y
del 0,1 al 10 % en peso de al menos un lubricante o deslizante.

Preferiblemente, el ingrediente farmacéutico activo está en forma de sal, preferiblemente la sal de succinato cuando está en forma de tableta.

Preferiblemente, cuando se formula en forma de tableta, la composición no contiene ningún antioxidante ni conservante.

Preferiblemente, la composición comprende además de 0,1 a 5 % en peso de al menos un tensioactivo, más preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso de tensioactivo, basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, antes de comprimir la formulación en una forma de dosificación sólida, el tamaño de partículas/gránulos se filtra de manera que solo se usen partículas/gránulos de menos de 1000 µm, más preferiblemente menos de 500 µm. En otras palabras, solo se usan partículas/gránulos que tienen un tamaño de diámetro mayor de menos de 1000 µm, preferiblemente menos de 500 µm. Esto elimina las partículas de gran tamaño que pueden interferir con la rápida desintegración.

La composición farmacéutica es preferiblemente una fórmula de dosificación sólida (por ejemplo, un polvo, cápsula, píldora, tableta o cápsula) y es preferiblemente una fórmula de dosificación sólida oral. La composición está preferiblemente en forma de tableta. Alternativamente, la composición puede estar en forma de cápsula. Se puede usar cualquier forma de tableta adecuada, como se describe con más detalle a continuación.

Los siguientes tipos de formas de tabletas se contemplan como parte de la presente invención:

Tabletas comprimidas: estas tabletas se forman por compresión y no contienen un recubrimiento especial. Están hechos de materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes,

polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y, a veces, colorantes.

Tabletas recubiertas con película: estas tabletas son tabletas comprimidas que contienen una capa de azúcar. Dichos revestimientos pueden estar coloreados y son beneficiosos para encubrir compuestos farmacológicos que tienen un sabor no deseado para el paciente. Dichos recubrimientos también protegen los materiales de la tableta que pueden ser sensibles a la oxidación.

Tabletas con recubrimiento entérico: estas son tabletas comprimidas recubiertas con una sustancia que resiste la disolución en el líquido gástrico, pero se desintegra en el intestino. Dichos recubrimientos entéricos se utilizan generalmente en combinación con compuestos farmacológicos que se inactivan o destruyen en el estómago, o como un medio para la liberación retardada del fármaco.

Múltiples tabletas comprimidas: estas son tabletas que se fabrican mediante múltiples ciclos de compresión. Por ejemplo, tabletas en capas o tabletas recubiertas a presión. Las tabletas en capas se preparan comprimiendo granulado de tableta adicional sobre un granulado previamente comprimido. Esto puede repetirse para producir tabletas multicapa. Los comprimidos recubiertos a presión se preparan ingresando tabletas previamente comprimidas en una máquina de formación de tabletas y comprimiendo una capa de granulación adicional alrededor de las tabletas formadas previamente. Generalmente se utilizan para separar sustancias farmacológicas incompatibles.

Tabletas de liberación controlada: las tabletas comprimidas se pueden formular para liberar un fármaco lentamente durante un período de tiempo prolongado. Por supuesto, también es posible preparar tabletas en las que la liberación de la API sea inmediata o retrasada.

Se pueden usar recubrimientos de modo que se proteja la integridad de la fórmula de dosificación.

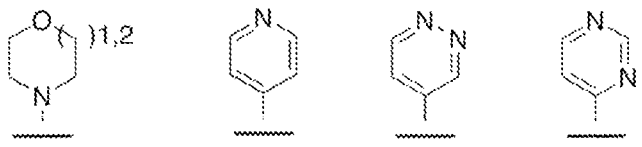
Como se indicó anteriormente, la composición según la presente invención comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyente, aglutinante, relleno, desintegrante, tensioactivo, deslizante o lubricante. Los excipientes de la presente invención son bien conocidos por los expertos en la materia, y los detalles se pueden encontrar, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª ed., Rowe et al. (eds.), Pharmaceutical Press (2005); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005); Current Protocols in Pharmacology, Enna et al. (eds.), John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, N.J. (2011).

Los rellenos y excipientes, por ejemplo, están disponibles comercialmente de compañías como Fisher, DFE Pharma, Ashland, Honeywill and Stein, Peter Greven, Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP, y otros.

Ingrediente Farmacéutico Activo de la Formulación

Preferiblemente, un compuesto proporcionado de la invención es como se define en la reivindicación 1. Adicionalmente, en el presente documento se describe un compuesto en el que al menos un R^3 es NH_2.

Preferiblemente, R^1 está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



Con máxima preferencia, R es morfolina.

En una realización preferida de la invención, W es oxígeno o azufre, preferiblemente oxígeno.

Preferiblemente, X es CH.

Preferiblemente, R_3 es H, alquilo C_1-C_{10}, halógeno o fluoroalquilo C_1-C_{10}. Más preferentemente R^3 es H.

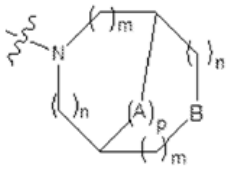
Preferiblemente, el sistema de 6,5 anillos en la Fórmula I es un indol. En otras palabras, R^3 es hidrógeno y X es CH.

R^2 puede estar unido a cualquier átomo adecuado del grupo arilo, como se representa en la Fórmula general I. Sin embargo, se prefiere que R^2 esté unido a la metaposición del anillo de piridina. Por ejemplo, si el átomo de nitrógeno de la piridina está etiquetado como el átomo número 1, entonces R^2 está unido en la posición 3.

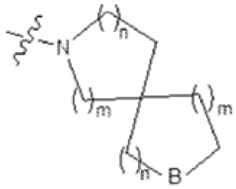
R^2 es LY. Preferiblemente, L es alquileno C_1-C_{10}, preferiblemente metileno.

Preferiblemente, Y es un grupo heterocicloalquilo con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O y que comprende de 5 a 12 átomos en total.

Preferiblemente, Y contiene uno o dos heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos. Más preferiblemente, al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno e Y está unido a L a través del átomo de nitrógeno, como se muestra en los grupos Y preferibles a continuación:



Fórmula A



Fórmula B

o en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR^4, alquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_3 y alquinileno C_2-C_3;
B se selecciona del grupo que consiste en NR^4, O y CH_2;
donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10} y halofluoroalquilo C_1-C_3;
p se selecciona de 0, 1 o 2;
cada m se selecciona independientemente entre 0, 1 o 2; y
cada n se selecciona independientemente entre 1, 2 o 3.

Preferiblemente, A es O o alquileno C_1-C_3, más preferiblemente metileno.

Preferiblemente, B es O o CH_2, más preferiblemente O.

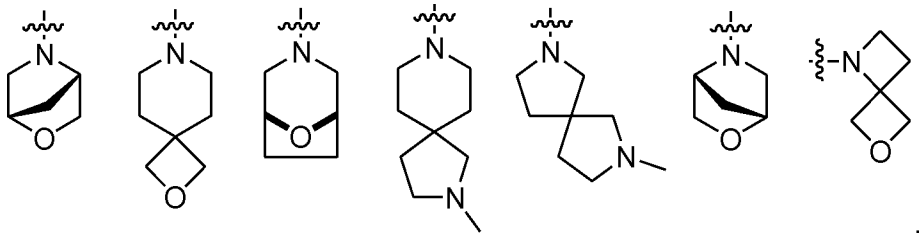
Cuando R^4 está presente, es preferiblemente H, alquilo C_1-C_3 o halofluoroalquilo C_1-C_3.

Más preferentemente , R^4 es H.

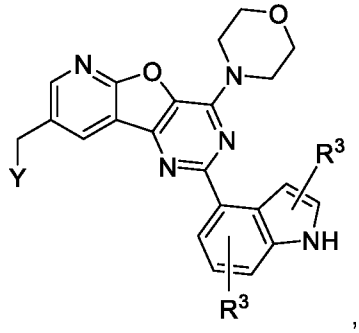
Preferiblemente, cada m y n se selecciona para formar grupos heterocicloalquilo que contienen nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros. Preferiblemente, p es 1. Específicamente, cuando A es O, S o NR^4, p es 1.

Y es preferiblemente bicíclico, más preferiblemente bicíclico con puente o bicíclico espirocíclico.

Aún más preferiblemente, Y se selecciona de uno de los siguientes grupos:

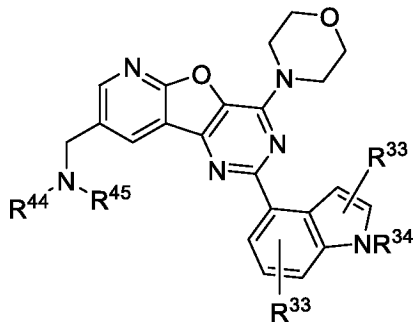


En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos representados por:



donde Y y R^3 se definieron con anterioridad.

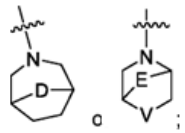
En otra realización, en el presente documento se proporcionan composiciones que incluyen compuestos representados por:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^{33} se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en H, halógeno, ciano NH-alquilo C_{1-3}, NH_2, alquilo C_{1-6} y -O-alquilo C_{1-6} (en conde el alquilo C_{1-6} para cada aparición está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno e hidroxilo);
R^{34} se selecciona de H o de alquilo C_1-C_3;
R^{44} y R^{45}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un espirociclo bicíclico de 7-10 miembros o un heterociclo con puente, cada uno de los cuales tiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR^{55}, en donde R^{55} es H o alquilo C_{1-3}.

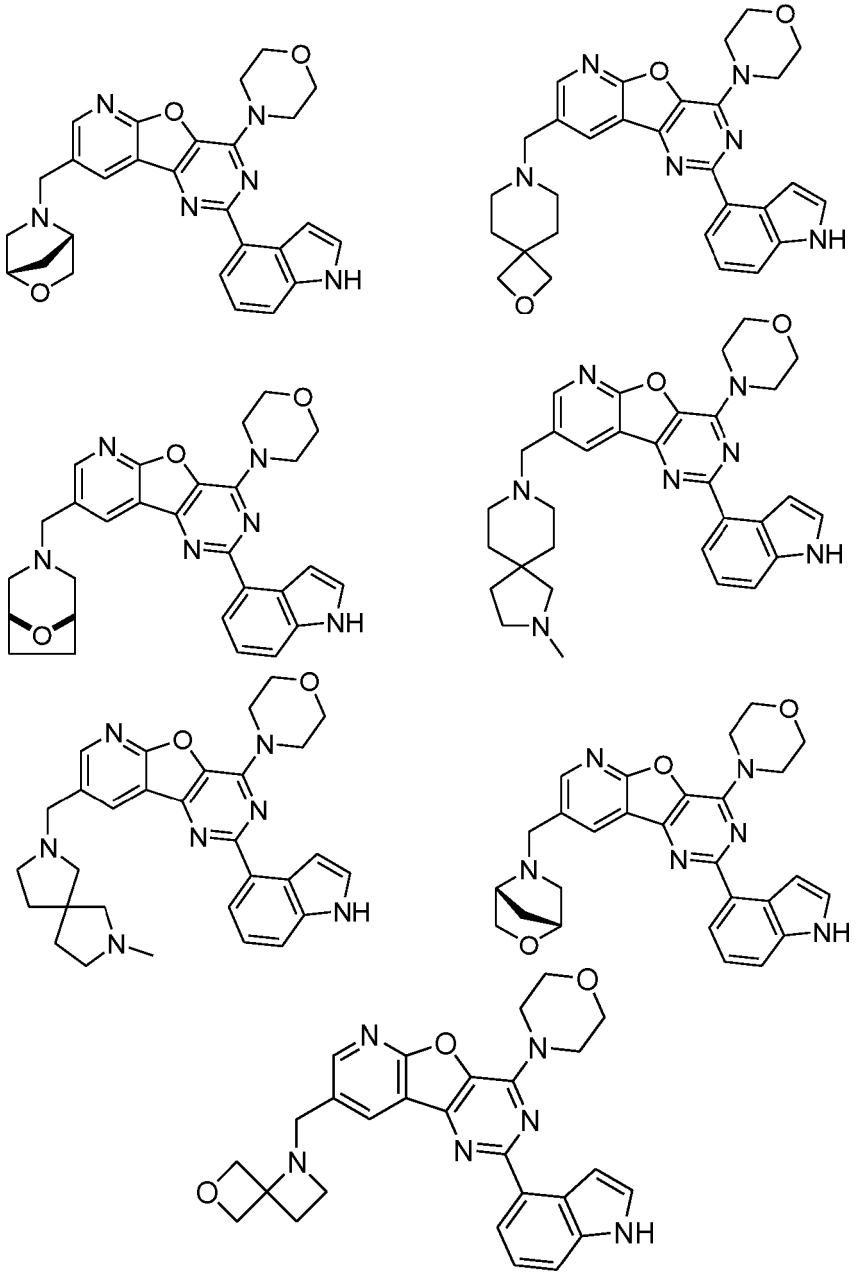
Por ejemplo, R^{44} y R^{45}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo espirocíclico de 7 u 8 miembros representado por:



en donde D es O, S o NR^{55}; E es O o $(CH_2)_r$, donde r es 1 o 2, y V es O o NR^{55}, donde R^{55} es H o alquilo C_{1-3}.

En otra realización ejemplar, R^{44} y R^{45}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un espirociclo de 7-10 miembros que tiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O o NR^{55}, en el que R^{55} es H o alquilo C_{1-3}. Alternativamente, R^{44} y R^{45}, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden ser un sustituyente Y como se describió anteriormente.

Los ejemplos de estructuras que pueden incluirse en la composición incluyen un compuesto seleccionado de:



Una composición farmacéutica de la invención normalmente contiene hasta un 85% en peso de un compuesto divulgado. Habitualmente, contiene hasta un 50% en peso de un compuesto divulgado. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención normalmente contienen un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una fórmula de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en el presente documento se contempla una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto descrito y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos como el cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, ácido esteárico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, arilaminas o aminas heterocíclicas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, basados en los ejemplos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo como tabletas, cápsulas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo, tabletas y cápsulas.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía sublingual. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una tableta sublingual que comprende un compuesto de la invención.

Un compuesto de la invención también se puede formular con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procesos distintos al metabolismo normal del paciente, como agentes antibacterianos o inhibidores de enzimas proteasas que pueden estar presentes en el paciente o en organismos conmensurales o parásitos que viven sobre o dentro del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer y pueden usarse en monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se usan en una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se usan típicamente junto con compuestos químicos pequeños tales como complejos de platino, anti-metabolitos, inhibidores de la topoisomerasa de ADN, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo, herceptina y rituximab), vacunación contra el cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia con citoquinas.

En una realización de la invención, un compuesto de la invención se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Los ejemplos de otros agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina y doxorrubicina, agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalán, taxanos, por ejemplo, paclitaxel, antifolatos, por ejemplo. metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, camptotecinas, por ejemplo, irinotecán y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación del ADN, por ejemplo, los inhibidores de la metilación del ADN descritos en el documento WO02/085400.

De acuerdo con la invención, por lo tanto, se proporcionan productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el alivio de un cáncer. También se proporciona de acuerdo con la invención el uso del compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el alivio del cáncer mediante la coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente pueden administrarse en cualquier orden. En ambos casos, el compuesto de la invención y el otro agente se pueden administrar juntos o, si se separan, en cualquier orden que determine un médico.

Los inhibidores de PI3K de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debido a lesiones en el tejido corporal durante la cirugía en un paciente humano. Estas lesiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos, como cirugía articular, cirugía intestinal y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que pueden tratarse usando los inhibidores de PI3K de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos de movimientos repetitivos que pueden tratarse utilizando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno de proliferación celular que puede tratarse utilizando la invención es un tumor óseo.

Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que pueden tratarse usando inhibidores de PI3K de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas de órganos del cuerpo.

La angiogénesis anormal que puede tratarse usando esta invención incluye la angiogénesis anormal que acompaña a la artritis reumatoide, edema y lesión cerebral relacionados con la reperfusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia e hipervascularización ovárica, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía del prematuro (fibroplástica retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neuroscular y síndrome de Osler-Weber-Rendu.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con la angiogénesis sin control que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, neovascularización retiniana/coroidea y neovascularización corneal. Los ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retiniana/coroidea incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión de venas, oclusión de arterias, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico enfermedades apostructivas carotídeas, uveítis/vitritis crónicas, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechet, infecciones que causan retinitis o croiditis, presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis,

complicaciones traumáticas y post-láser, enfermedades asociadas a rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigion, queratitis sicca, Sjogrens, acné rosácea, flectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, Infecciones por herpes zóster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con la angiogénesis no controlada también pueden tratarse usando inhibidores de PI3K de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener la afluencia de células inflamatorias. El influjo y la presencia de células inflamatorias producen granulomas y por lo tanto mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de PI3K solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede prevenir la formación de granulomas y aliviar así la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

Las enfermedades intestinales inflamatorias como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en varios sitios del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn ocurre como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta con mayor frecuencia el íleon distal y el colon, pero también puede ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn generalmente tienen diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y ulcerativa que se origina en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades inflamatorias del intestino generalmente son causadas por una inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, que involucra nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debería inhibir la formación de brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino también presentan manifestaciones extraintestinales, como lesiones en la piel. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden ocurrir en muchos sitios además del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por inhibidores de PI3K según la presente invención puede reducir la entrada de células inflamatorias y prevenir la formación de lesiones.

La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza por ser un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad se pueden formar en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de inhibidores de PI3K según la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir dicha formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de varios tamaños. El tratamiento con estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debería prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

La artritis reumatoide (AR) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos del revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen al crecimiento del pannus y la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado de inflamación crónica de la artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de PI3K según la presente invención solos o junto con otros agentes anti-AR puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

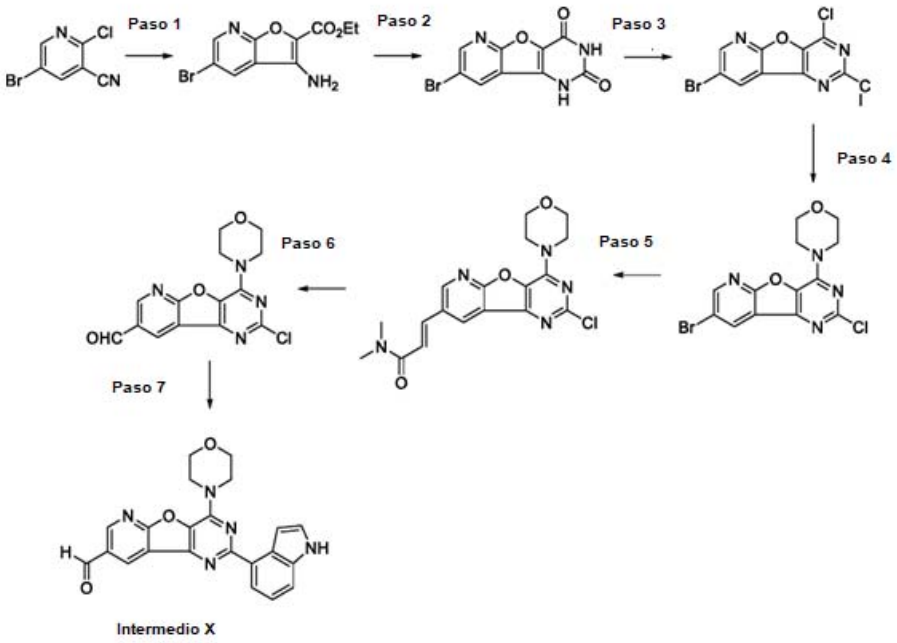
Preferiblemente, la afección es el cáncer, en particular las leucemias, incluidas la leucemia mielógena crónica y la leucemia mieloide aguda, linfomas, tumores sólidos y tumores negativos para PTEN y/o defectuosos para PTEN, incluidos los tumores hematológicos, de mama, de pulmón, de endometrio, de piel, cerebrales, de endometrio y cánceres de próstata negativos para PTEN (donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma 10"). Más preferiblemente, la afección a tratar en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado es un trastorno seleccionado de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y rechazo de trasplante de órganos. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método para tratar a un paciente que sufre un trastorno seleccionado del grupo que consiste en leucemias (que incluyen, por ejemplo, leucemia mielógena crónica y leucemia mieloide aguda), linfoma, un cáncer de tumor sólido tal como cáncer de mama, pulmón o próstata,

tumores negativos para PTEN, incluidos los cánceres hematológicos, de mama, de pulmón, de endometrio, de piel, de cerebro y de próstata negativos para PTEN (donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10") que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado.

A continuación, se ilustrará la invención mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Síntesis del Intermedio X (un precursor de los compuestos de Fórmula I)



Reactivos y condiciones: 1) K_2CO_3, glicolato de etilo, DMF, 115°C; 2) (i) isocianato de clorosulfonilo, CH_2Cl_2, 0-10 °C y luego ta (ii) agua, 75 °C (iii) temperatura máxima de NaOH 40 °C; 3) $POCl_3$, N,N-dimetilanilina, 107°C; 4) morfolina, MeOH, ta; 5) N,N,-dimetilacrilamida, $PdCl_2(PPh_3)_2$, NaOAc, DMF, 110°C; 6) $NaIO_4$, OsO_4, THF, agua, ta; 7) éster de pinacol del ácido indol-4-borónico, $PdCl_2(PPh_3)_2$, carbonato de sodio, dioxano, agua, 102°C.

i. Etil-3-amino-5-bromofuro[2,3-b]piridina-2-carboxilato

A un matraz de 10 litros bajo N_2(g) se añadió 5-bromo-2-cloropiridina-3-carbonitrilo (435 g, 2,0 mol, 1 equiv.), DMF (2790 ml) y carbonato de potasio (553 g, 4,0 mol, 2 equiv.). A esto le siguió la adición de glicolato de etilo (208,2 ml, 2,2 mol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (13,1 l), lo que condujo a la formación de un precipitado. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se filtró. El sólido marón resultante se secó a 50°C, se suspendió en Et_2O:heptano (9:1, 2,8 l) y se filtró para dar 405,6 g. La purificación adicional a través de la extracción soxhlet usando TBME (4,5 l) produjo el producto como un sólido amarillo (186 g, 34 %). Este procedimiento se repitió dos veces.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H; 8,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,44 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J=7,0 Hz, 3H). MS (ES^+) 309 (100%, $[M+Na]^+$), 307 (100%, $[M+Na]^+$).

ii. 12-bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno-4,6-diona

A 3-amino-5-bromofuro[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (239,0 g, 0,84 mol, 1 equiv.) disuelto en CH_2Cl_2 (5,5 l) se añadió isocianato de clorosulfonilo (87,6 ml, 1,0 mol, 1,2 eq) gota a gota a 0-10°C. La reacción resultante se agitó durante 30 min, se depuró hasta sequedad y el sólido resultante se molió hasta obtener un polvo fino. Se añadió agua (5,5 l) al sólido y la suspensión se calentó a 75 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH sólido (335 g, 8,4 mol, 10 equiv.) permitiendo que la reacción tuviera exotermia (temperatura máxima de 40 °C). La reacción se enfrió a 0-10°C y el pH se ajustó a 5-6 usando HCl 5M (~1 l). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (2,3 l) y se secó. El secado

adicional en un horno de vacío a 40 °C elaboró el producto como un sólido marrón (193 g, 76 %). Este procedimiento se repitió dos veces.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 12.01 (br. s., 1H), 11.58 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H).

MS (ES^-) 282 (100%, $[M+H]^+$).

iii. 12-bromo -4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5, 10,12 10,12-hexaeno

A 12-bromo-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno-4,6-diona (387 g, 1,27 mol, 1eq) se añadió $POCl_3$ (6070 ml) y N,N-dimetilanilina (348 ml, 2,8 mol, 2,2 equiv.). La mezcla se calentó a 107°C durante 10 horas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío mediante azeotropía con tolueno (3 x 3,9 l). El residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (12,76 l) y agua (3,9 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 3,9 l). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con CH_2Cl_2 (7,7 l) y la fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se destiló para producir el producto como un sólido marrón (429 g, ~cuant.)

RNM ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8.78 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=2.5Hz, 1H).

iv. 12-bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3, 5,10,12-hexaeno

A 12-bromo-4,6-dicloro-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10,12-hexaeno (419,3 g, 1,32 mol, 1 equiv.) en MeOH (8588 ml) se añadió morfolina (259 ml, 2,90 mol, 2,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió agua (0,8 l). Luego se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 30 minutos más. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (5,2 L) y se secó. La purificación adicional por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2/EtOAc (1:0-9:1) elaboró el producto deseado (419 g, 84%).

RNM ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,66 (d, *J*=2 .0Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=2. 0Hz, 1H), 4.07-4.,21 (m, 4H), 3.,85-3,91 (m, 4H)

MS (ES^+) 393 (100%, $[M+Na]^+$), 391 (80%, $[M+Na]^+$).

v. (2E)-3-[4-Cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4..0.0^{2,7}]trideca-1(9),2 (7),3,5,10,12-hexaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida

A 12-bromo-4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3 se añadió ,5,10,12-hexaeno (60 g, 0,15 mol, 1 equiv.) N,N-dimetilacrilamida (16,7 ml, 0,15 mol, 1 equiv.), $PdCl_2(PPh_3)2$ (3,4 g, 4,5 mol, 0,03 equiv.) y NaOAc (40g, 0.45mol, 3eq) en DMF (1,2 l). La mezcla se calentó a 110°C durante 7 horas. Este proceso se repitió 3 veces y los lotes se combinaron. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se repartió entre CH_2Cl_2 (6,5 l) y agua (5,5 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 4 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 4 l), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se suspendió en EtOAc/heptano (1:1, 0,8 l) durante 30 min, se filtró, se lavó y se lavó con EtOAc/heptano (1:1, 2 x 450 ml). El secado adicional en un horno de vacío a 40°C produjo el producto deseado como un sólido naranja (203,0 g, 86%).

RNM ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,70(d, 1H), 7,82(D,= 15,6Hz, 1H), 7,07(s, 1H), 4,11-4,19(m, 4H), 3,85-3,93(m , 1H), 3,22(s, 3H), 3,11(s, 3H). MS (ES^+) 388 (100%, $[M+H]^+$).

vi. 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10, 12-hexaeno-12-carbaldehído

(2E)-3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7) ,3,5,10,12-hexaen-12-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida (124,0 g, 0,39 mol, 1 eq) se disolvió en THF (12,4 l) a 65 °C. Una vez enfriado a 35 °C, se añadieron agua (4,1 l), $NaIO_4$ (205,4 g, 1,17 mol, 3 eq) y OsO_4 (2,5 % en peso en tBuOH, 80,3 ml, 2 %). La reacción se agitó a ta durante 60 h. La reacción se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (545 ml) y se secó. El producto bruto se combinó con dos lotes adicionales (2 x 118,3 g de escala) y se suspendió en agua (6,3 l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (1,6 l) y se secaron. El secado adicional en un horno de vacío elaboró el producto deseado como un sólido rosa (260 g, 88%).

RNM ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$:MeOD, 9:1) δ_H: 10,13 (s, 1H), 9,04 (d, J= 2. 0Hz, 1H), 8,91 (d, *J*=2. 0Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 4H).

MS (ES^+) 351 (100%, $[M+MeOH+H]^+$).

vii. 4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2,4 ,6,10,12-hexaeno-12-carbaldehído

A 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3,5,10 ,12-hexaeno-12-carbaldehído (164,4 g, 0,52 mol, 1 equiv.) se añadió éster de pinacol de ácido indol-4-borónico (376,0 g, 1,55 mol, 3 equiv.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (72,0 g, 0,10 mol, 2 equiv.) y carbonato de sodio (110,2g, 1,04mol, 2eq) en dioxano (16,4 l) /agua (5,8 l). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego se enfrió a 60-70°C. Se añadieron agua (9,8 l), salmuera (4,9 l) y EtOAc (9,5 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 9,5 l) a 60-65°C. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se suspendió en CH_2Cl_2 (4,75 l) durante 30 minutos, se filtró, se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 238 ml) y se secó. El secado adicional en un horno de vacío a 40°C elaboró el Intermedio X como un sólido amarillo (135,7 g, 66%).

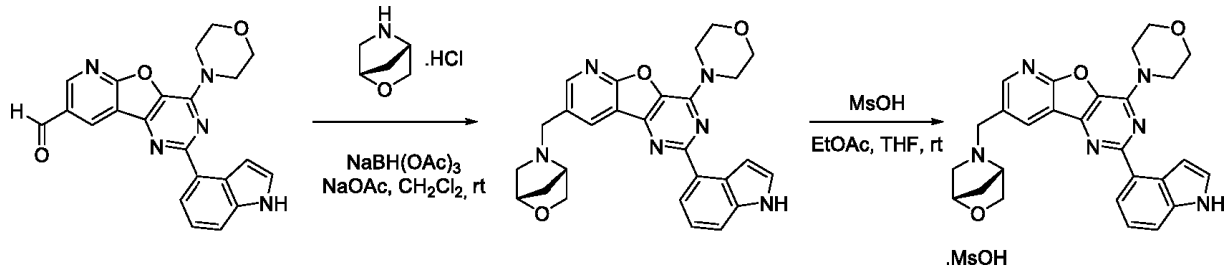
RNM ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 11,27 (br. s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,16 (d, J=2,3 Hz, 1H), 9,11 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J=7,5 Hz, 1H)), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,49 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,08-4,16 (m, 4H), 3,83-3,90 (m , 4H).

MS (ES^+) 432,0 (100%, $[M+MeOH+H]^+$).

Síntesis de ejemplos de la presente invención

Ejemplo A:

4-(1H-Indol4-il)-6-(morfolin4-il)-12-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



A

A una suspensión del intermedio X (7,00 g, 17,53 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (7,13 g, 52,58 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (4,31 g, 52,58 mmol, 3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (150 ml) se añadió Na-$BH(OAc)_3$ (7,43 g, 35,06 mmol, 2 equiv.). La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-7:1) produjo el producto A como un sólido blanco (6,02 g, 71%).

RNM ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,65 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,24 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (td, J=2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,22 -4,30 (m, 4H), 4,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3,91-3,97 (m, 4H), 3,70 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,94 (dd, J=10,0, 1,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1H), 1,80 (dt, J=9,8, 1,1 Hz, 1H).

MS (ES^+) 483,1 (100%, $[M+H]^+$)

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

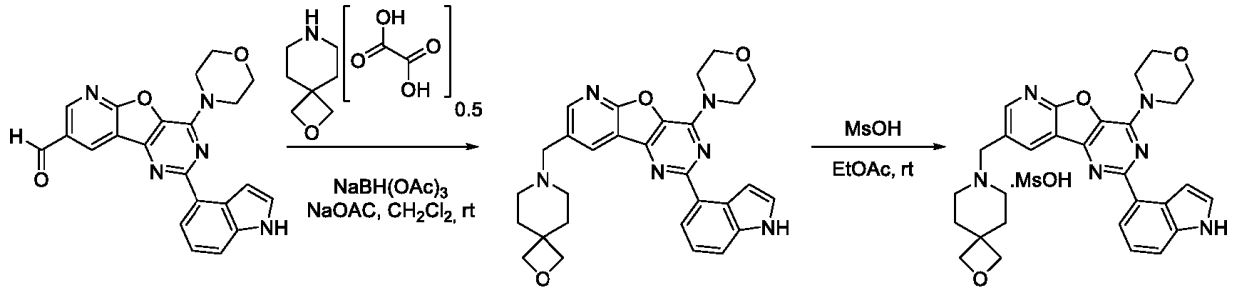
Se disolvió A (5,98 g, 12,38 mmol, 1 equiv.) en EtOAc caliente (1 l) y THF (200 ml). Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución de MsOH (884 ml, 13,6 mmol, 1,1 equiv.) en EtOAc (5 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (200 ml) y luego se añadió EtOAc (200 ml). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 hora. Esta operación se repitió dos veces, luego el solvente se eliminó al vacío. La fórmula de sal de A se obtuvo como un sólido amarillo (6,50 g, 91%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 11,33 (br. s., 1H), 9,69-10,24 (m, 1H), 9,05 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,79-8,93 (m, 1H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H)), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,50 (t, J=2. 7 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7. 7 Hz, 1H), 4,64-4,89 (m, 2H), 4,47-4,61 (m, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,94-4,00 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,72 -3,83 (m, 1H), 3,29-3,46 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,02-2,15 (m, 1H).

MS (ES^+) 483,1 (100%, $[M-MsOH+H]^+$)

Ejemplo B:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



B

A una suspensión del intermedio X (3,108 g, 7,78 mmol 1 equiv), hemioxalato de 2-oxa-7-azaspiro [3,5] nonano (4,02 g, 23,3 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (1,91 g, 23,3 mmol, 3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (280 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (3,30 g, 15,6 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1 N (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 50 % (100 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-8:1) produjo el producto B como un sólido blanquecino (3,154 g, 79 %).

RNM ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,59 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,24 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J=2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,22-4,30 (m, 4H), 3,86-4,00 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,23-2,59 (m, 4H), 1,83-2,00 (m, 4H), MS (ES^+) 511,1 (100%, $[M+H]^+$).

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

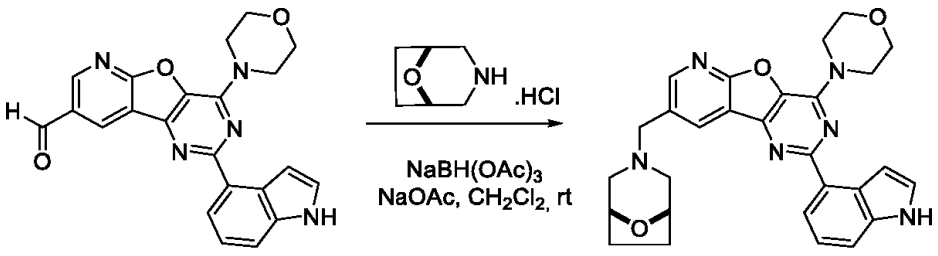
A una solución de B (2,987 g, 5,854 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (1,2 l, calentada a 70 °C durante 5 min para disolver) a temperatura ambiente, se añadió una solución de MsOH (590 ml, 6,14 mmol, 1,05 eq) en EtOAc (16 ml). Instantáneamente se formó un precipitado amarillo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 20 s y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de sobrenadante se separó por decantación (600 ml), luego se añadió EtOAc (500 ml). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 h antes de decantar otros 500 ml del exceso de sobrenadante. El disolvente se eliminó al vacío para dar la fórmula de sal de F como un sólido amarillo (3,230 g, 91%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 11,33 (br. s., 1H), 9,45 (br. s., 1H), 8,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,69 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J=3,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,03-4,22 (m, 4H), 3,81-3,97 (m, 4H), 3,40 (d, J=12,1 Hz, 2H), 2,88-3,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=13,9 Hz, 2H), 1,69-1,91 (m, 2H).

MS (ES^+) 511,1 (100%, $[M-MsOH+H]^+$).

Ejemplo C:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil}-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



C

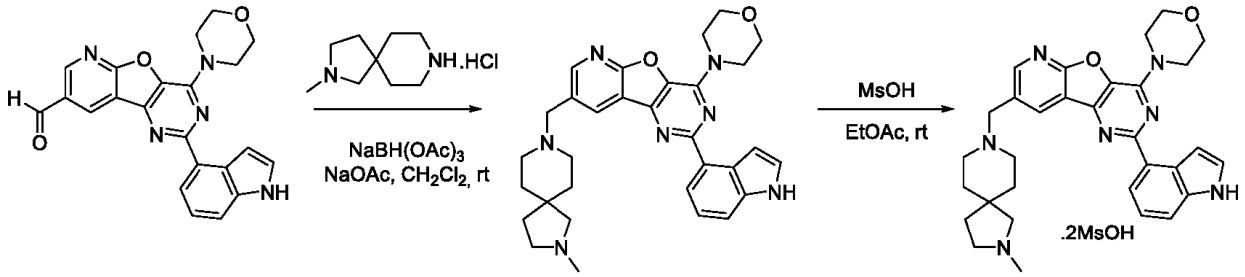
A una suspensión del intermedio X (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1] octano (112 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (62 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0,50 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-49:1) produjo el producto C como un sólido blanquecino (116 mg, 93%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl3) δ_H: 8,56 (d, J=3,6 Hz, 2H), 8,35 (br. s., 1H), 8,24 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 4H), 3,89-4,01 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,61 (d, J =10,7 Hz, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H).

MS (ES^+) 497,1 (100%, $[M+H]^+$).

Ejemplo D:

4-(1H-indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



D

A una suspensión del intermedio X (1,02 g, 2,55 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 2-metil-2,8-diazaespiro[4,5] decano (1,46 g, 7,66 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (628 mg, 7,66 mmol, 3 equiv.) en Se añadió CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) $NaBH(OAc)_3$ (1,08 g, 5,1 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH (0:1-4:1) elaboró el producto D como un sólido blanco (890 mg, 65%).

RNM ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,60 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 8,24 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J=2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,38-2,50 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,54-1,73 (m, 7H).

MS (ES^+) 538,2 (100%, $[M+H]^+$).

4-(1H-indol-4-il)-12-({2-metil-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)

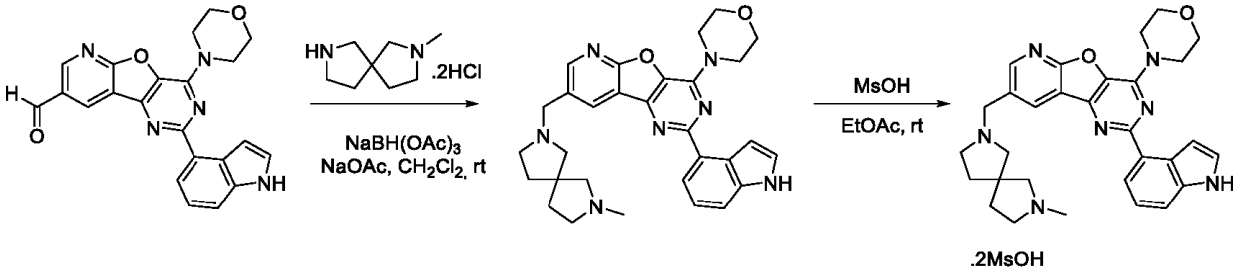
El compuesto D (821 mg, 1,52 mmol, 1 equiv.) se disolvió en EtOAc caliente (400 ml). Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución de MsOH (218µL, 3,36mmol, 2,2 equiv.) en EtOAc (5 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (200 ml) y luego se añadió EtOAc (200 ml). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 hora. Esta operación se repitió dos veces, luego el solvente se eliminó al vacío. La fórmula de sal de D se obtuvo como un sólido amarillo (1,037 g, 93%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 11,32 (br. s., 1H), 9,46-10,03 (m, 2H), 8,93 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,76 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,4 , 0,7 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,50 (t, J=2,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,63 (br. s., 2H), 4,10-4,20 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 5H), 3,54-3,77 (m, 2H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 2,89-3,03 (m , 1H) 2,80-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,65-1,95 (m, 4H).

MS (ES^+) 538,2 (100%, $[M- 2MsOH+H]^+$).

Ejemplo E:

4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa -3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



E

A una suspensión del intermedio X (250 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 2-metil-2,7-diazaspiro [4,4] nonano (400 mg, 1,87 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (305 mg, 3,70 mmol, 6 equiv.) se añadió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) $NaBH(OAc)_3$ (265 mg, 1,25 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH (0:1-4:1) elaboró el producto E como un sólido blanco (169 mg, 52%).

RNM ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 8,23 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J=2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 4H), 3,89-3,99 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 2H), 2,49-2,83 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 1,81-2,06 (m, 4H).

MS (ES^+) 524,1 (100%, $[M+H]^+$).

4-(1H-Indol-4-il)-12-({7-metil-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-6-(morfolin-4-il)-8-oxa -3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; bis(ácido metanosulfónico)

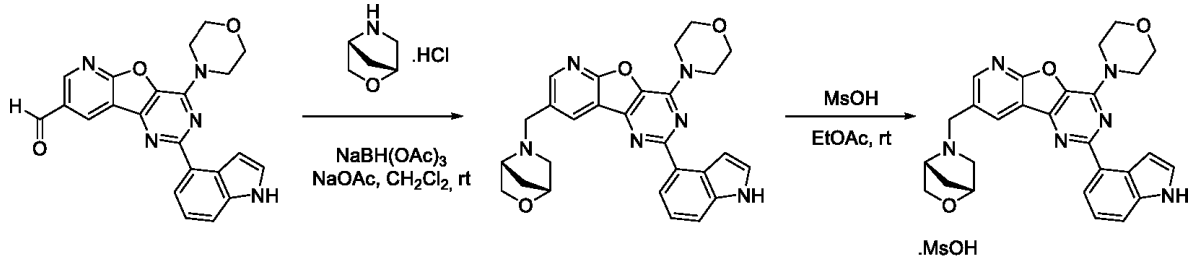
El compuesto E (129 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) se disolvió en EtOAc caliente (50 ml). Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución de MsOH (35µL, 0,54mmol, 2,2 equiv.) en EtOAc (2 ml). Se formó un precipitado amarillo instantáneo. La suspensión se agitó vigorosamente durante 10 s y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Cuando el sólido se asentó, el exceso de sobrenadante se separó por decantación (200 ml) y luego se añadió EtOAc (20 ml). La suspensión se agitó de nuevo y se dejó reposar durante 1 hora. Esta operación se repitió dos veces, luego el solvente se eliminó al vacío. La fórmula de sal de E se obtuvo como un sólido amarillo (173 mg, 98%).

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 11,33 (br. s., 1H), 10,39 (br. s., 1H), 9,72-10,12 (m, 1H), 8,73-9,09 (m, 2H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,41-7,63 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,53-4,87 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 4H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,32- 3,77 (m, 6H), 2,99-3,29 (m, 2H), 2,78-2,89 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,87-2,22 (m, 3H).

MS (ES^+) 524,5 (100%, $[M- 2MsOH+H]^+$).

Ejemplo F:

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]- 8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



F

A una suspensión del intermedio X (200 mg, 0,50 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-

azabiciclo[2.2.1]heptano (204 mg, 1,50 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (123 mg, 1,5 mmol, 3 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se añadió Na-$BH(Oac)_3$ (160 mg, 0,76 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se repartió con NaOH 1N (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (1:0-9:1) produjo el producto F como un sólido blanco (141,1 mg, 59%).

RMN H (400 MHz, CDCl3) δ_H: 8,64 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,35 (br. s., 1H), 8,23 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3,93-3,97 (m, 4H), 3,68 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,93 (dd, J=10,0, 1,5 Hz, 1H), 2,62 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=9,8, 1,9 Hz, 1H), 1,79 (dt, J=9,8 , 1,1 Hz, 1H).

MS (ES^+) 483,1 (100%, $[M+H]^+$).

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno; ácido metanosulfónico

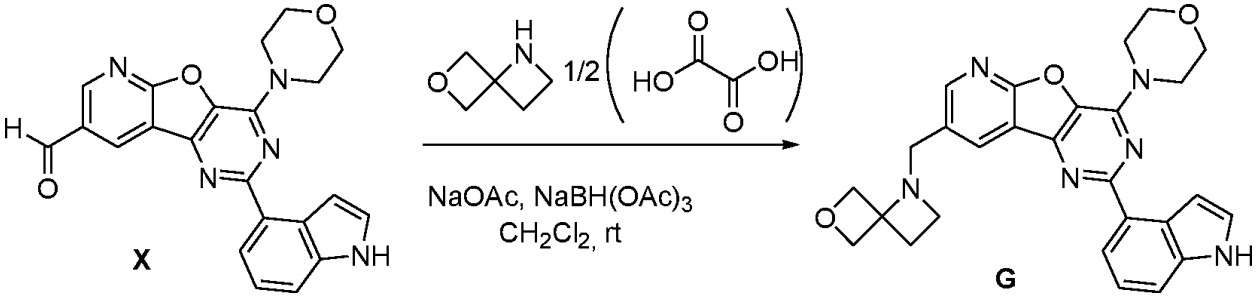
El compuesto F (141 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) se disolvió en EtOAc caliente (100 ml) y luego se trató con 0,87 ml de una solución de MsOH 0,308 M en EtOAc con agitación vigorosa. La mezcla se dejó reposar durante la noche. Se decantó el exceso de sobrenadante (utilizando una pipeta Pasteur pequeña) y se añadió más EtOAc (50 ml). La suspensión se agitó vigorosamente una vez más y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de sobrenadante se decantó una vez más y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 40°C. La forma de sal de F se obtuvo como un sólido amarillo (160 mg, 95%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H: 11,33 (br. s., 1H), 9,65-10,16 (m, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,83-8,90 (m, 1H), 8,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,82 (dd , J=13,1, 4,5 Hz, 1H), 4,65-4,76 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,99 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,88 (t, J=4,5 Hz, 4H), 3,78 (dd, J=9,5, 1,4 Hz, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H) , 2.02-2.18 (m, 1H)

MS (ES^+) 483,2 (100%, $[M-MsOH+H]^+$).

Ejemplo G

4-(1H-indol-4-il)-6-(morfolin-4-il)-12-{6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilmetil]-8-oxa-3,5,10-triazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaeno



El intermedio X (125 mg, 0,31 mmol), hemioxalato de 6-oxa-1-azaspiro[3,3] heptano (134 mg, 0,93 mmol, 3 equiv.) y NaOAc (76 mg, 0,93 mmol, 3 equiv.) se suspendieron en CH_2Cl_2 (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y luego se añadió Na-$BH(OAc)_3$ (131 mg, 0,62 mmol, 2 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se repartió con NaOH 0,5 N (8 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 50 % (5 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante LCMS preparativa básica para producir G como un sólido blanco (48 mg, 32%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ_H: 11,30 (br s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,22 (t, J =7,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,55 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,08-4,17 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,81-3,91 (m, 4H), 3,03 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,32 (t, J=6,7 Hz, 2H).

MS (ES^+) 483,3 (100%, $[M+H]^+$).

Datos biológicos

A continuación, se enumeran los datos de inhibición de la selectividad de la forma de plegamiento frente a las isoformas de PI3K de clase I, según se determina usando un ensayo bioquímico HTRF realizado en Reaction

Biology Corp.

Ejemplo	Múltiplo IC_{50}			
	p110β/p110α	p110β/p110γ	p110δ/p110α	p110δ/p110α
A	*	**	*	**
B	**	**	**	**
C	*	**	**	**
D	**	**	**	**
E	**	**	**	**
F	*	*	**	**
G	*	**	**	**
Importante: * = z 10x z 50x; ** = > 50x				

Datos comparativos farmacocinéticos de roedores

Los compuestos divulgados tienen una mayor biodisponibilidad y una eliminación reducida (datos a continuación para ratones).

Ejemplo A

Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y la depuración, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = CD1;
- n = 3 ratones machos por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos temporales (5 min, 10 min, 0,5 h, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h y 24 h);
- Recolección de plasma, bioanálisis y reporte de parámetros farmacocinéticos.

Formulación: 10 % DMSO, 90 % solución salina
Dosificación: 10 mg/kg VO y 5 mg/kg I.V.

Resumen de farmacocinética plasmática:

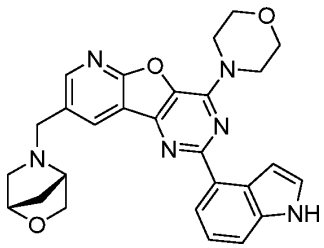
Parámetros - IV, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	1,3
$t_{máx}$ (h)	0,08
$C_{máx}$ (ng/ml)	2640
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	3905
AUC_{total} (hr*ng.ml)	3905
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	3946
Depuración (ml/h/kg)	1267
Vd (ml/kg)	2441

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	1,3
$t_{máx}$ (h)	1,00
$C_{máx}$ (ng/ml)	1973
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	5625

(continuación)

AUC_{total} (hr*ng.ml)	5625
F	73,77%

Ejemplo A



Biodisponibilidad oral (F) = 74%
Depuración = 21 ml/min/kg

Ejemplo B

Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y la depuración, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = Balb/c
- 18 ratones macho se dividieron en dos grupos Grupo 1 (3 mg/kg; I.V.), Grupo 2 (10 mg/kg; P.O.) con cada grupo compuesto por nueve ratones;
- Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60 ml) del plexo retro-orbital bajo anestesia ligera con isoflurano de modo que las muestras se obtuvieron antes de la dosis, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas (I.V.) y antes de la dosis. dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (p.o.);
- Las muestras de sangre se recogieron de un conjunto de tres ratones en cada momento en un tubo de microcentrífuga etiquetado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
- Las muestras de plasma se separaron por centrifugación de sangre entera y se almacenaron por debajo de -70 °C hasta el bioanálisis;
- Todas las muestras se procesaron para el análisis mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo (ACN) y se analizaron con el método LC/MS/MS adecuado (LLOQ: 2,02 ng/ml);
- Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (Versión 6.3).

Formulación:

A los animales del Grupo 1 se les administró por vía intravenosa la formulación de solución del Ejemplo B en propilenglicol al 20%, PEG 400 al 50% y HPβCD al 30% al 20% en agua a través de la vena de la cola a una dosis de 3 mg/kg.

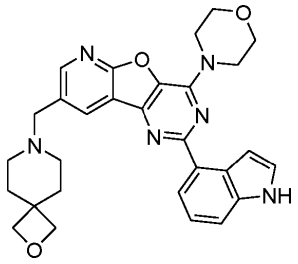
A los animales del Grupo 2 se les administró la formulación de solución oral del Ejemplo B en propilenglicol al 20%, PEG 400 al 50% y HPβCD al 20% al 30% en agua a una dosis de 10 mg/kg;
Dosificación: 10 mg/kg VO y 3 mg/kg I.V.

Resumen de farmacocinética plasmática:

Parámetros - IV, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	1,23
$C_{máx}$ (ng/ml)	621,42
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	1512,20
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	1512,20
Depuración (ml/h/kg)	1983,6
Vss (l/kg)	5,51

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{máx}$ (h)	1,00
$C_{máx}$ (ng/ml)	779,58
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	3725,56
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	4103,86
F	74%

Ejemplo B



Biodisponibilidad oral (F) = 74%
Depuración = 33 ml/min/kg

Ejemplo G

Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y la depuración, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = Balb/c
- 18 ratones macho se dividieron en dos grupos Grupo 1 (3 mg/kg; I.V.), Grupo 2 (10 mg/kg; P.O.) con cada grupo compuesto por nueve ratones;
- Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60 ml) del plexo retro-orbital bajo anestesia ligera con isoflurano de modo que las muestras se obtuvieron antes de la dosis, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas (I.V.) y antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (p.o.);
- Las muestras de sangre se recogieron de un conjunto de tres ratones en cada momento en un tubo de microcentrífuga etiquetado que contenía K2EDTA como anticoagulante;
- Las muestras de plasma se separaron por centrifugación de sangre entera y se almacenaron por debajo de -70 °C hasta el bioanálisis;
- Todas las muestras se procesaron para el análisis mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo (ACN) y se analizaron con el método LC/MS/MS adecuado (LLOQ: 2,47 ng/ml);
- Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (Versión 6.3).

Formulación:

A los animales del Grupo 1 se les administró por vía intravenosa la formulación de solución del Ejemplo G en NMP al 5 %, solutol HS-15 al 5 % en solución de HPβCD al 90 % (HPCD al 20 % en agua RO) a una dosis de 3 mg/kg.

A los animales del Grupo 2 se les administró por vía oral una formulación de solución de 10 mg/kg del Ejemplo G en NMP al 5 %, solutol HS-15 al 5 % en solución de HPβCD al 90 % (HPβCD al 20 % en agua RO).

Dosificación: 10 mg/kg VO y 3 mg/kg I.V.

Resumen de farmacocinética plasmática:

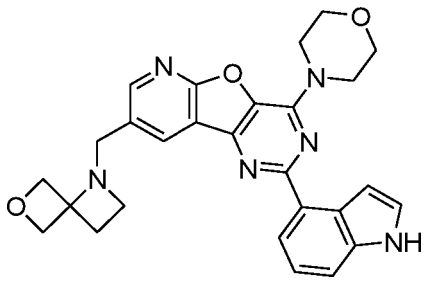
Parámetros - IV, 3 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{1/2}$ (h)	0,59

(continuación)

$C_{máx}$ (ng/ml)	2205,80
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	1918,37
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	1935,24
Depuración (ml/h/kg)	1550,4
Vss (l/kg)	1,25

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato
$t_{máx}$ (h)	0,25
$C_{máx}$ (ng/ml)	833,35
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	1892,53
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	2144,97
F	30%

Ejemplo G



Biodisponibilidad oral (F) =
30 % de depuración = 26 ml/min/kg

Ejemplo Comparativo (Ejemplo I en WO2011/021038)

Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la biodisponibilidad oral y la depuración, y los resultados se muestran a continuación:

- Especie = ratón macho;
- Cepa = CD1;
- n = 3 ratones machos por punto de tiempo por ruta;
- Muestreo de sangre terminal en 8 puntos temporales (5 min, 10 min, 0,5 h, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h y 24 h);
- Recolección de plasma, bioanálisis y reporte de parámetros farmacocinéticos.

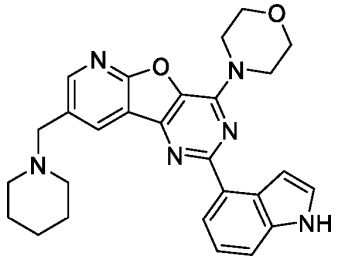
Formulación: 10 % DMSO, 90 % solución salina
Dosificación: 10 mg/kg VO y 5 mg/kg I.V.

Resumen de farmacocinética plasmática:

Parámetros - IV, 5 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal de HCl
$t_{1/2}$ (h)	1,6	7,6
$t_{máx}$ (h)	0,08	0,08
$C_{máx}$ (ng/ml)	1618	1712
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	1245	1479
AUC_{total} (hr*ng.ml)	1245	1479
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	1261	1515
Depuración (ml/h/kg)	3966	3300
Vd (ml/kg)	4601	10063

Parámetros - PO, 10 mg/kg	Valor - Sal de mesilato	Valor - Sal de HCl
$t_{1/2}$ (h)	1,9	1,8
$t_{máx}$ (h)	1,0	1,0
$C_{máx}$ (ng/ml)	212	322
$AUC_{último}$ (hr*ng.ml)	657	849
AUC_{total} (hr*ng.ml)	657	849
AUC_{inf} (hr*ng.ml)	700	896
F	27,8%	29,6%

Ejemplo I en WO2011/021038 (Comparativo) - forma de sal de mesilato



Biodisponibilidad oral (F) = 28
% depuración = 66 ml/min/kg

Resumen

Compuesto	Biodisponibilidad oral (F)	Depuración (ml/min/kg)
Ejemplo A	74	21
Ejemplo B	74	33
Ejemplo G	30	26
Ejemplo I de WO2011/021038 (comparativo)	28	66

Ejemplo de formulación

Las formulaciones se examinan para proporcionar una entrega óptima de API. Las diferentes formulaciones examinadas se muestran en las Tablas 1 a 7 a continuación. Cada una de las formulaciones contiene el API en su fórmula de sal de succinato. El API utilizado en estos estudios de formulaciones fue la fórmula de sal de succinato del Ejemplo A anterior. Cada formulación que se sometió a estudios de disolución se preparó en forma de tableta comprimida sólida. Específicamente, se utilizaron formas de comprimidos granulados húmedos.

La formulación 7 es idéntica a la formulación 3, excepto que se filtró para garantizar que se usara una fracción de tamaño de partículas de <500 µm. Esto se hizo para eliminar las partículas de gran tamaño, que pueden no desintegrarse rápidamente.

Tabla 1: Formulación 1

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
Ingredientes farmacéuticamente activos (API)	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Lactosa monohidrato	49,6	372,08
Celulosa microcristalina	15,0	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4,0	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 2: Formulación 2

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Dióxido de silicio	0,5	3,75
Lactosa monohidrato	49,1	368,25
Celulosa microcristalina	15,0	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4,0	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 3: Formulación 3

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Lauril sulfato de sodio (SLS)	0,5	3,75
Lactosa monohidrato	49,1	368,25
Celulosa microcristalina	15	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 4: Formulación 4

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Hidroxipropil-betaciclodextrina (HPBCD)	20,0	150,0
Lactosa monohidrato	29,6	222,08
Celulosa microcristalina	15,0	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4,0	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 5: Formulación 6

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Lauril sulfato de sodio (SLS)	1,0	7,5
Lactosa monohidrato	48,6	364,58
Celulosa microcristalina	15,0	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4,0	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 6: Formulación 7

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)

(continuación)

Lauril sulfato de sodio (SLS)	0,5	3,75
Lactosa monohidrato	49,1	368,25
Celulosa microcristalina	15	112,5
Povidona reticulada	5,0	37,5
Hidroxipropilcelulosa	4	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

Tabla 7: Formulación 8

Material	Fórmula (% p/p)	mg por tableta
API	25,4	190,42 sal (150,0 base libre)
Lauril sulfato de sodio (SLS)	0,5	3,75
Lactosa monohidrato	47,6	357,00
Celulosa microcristalina	15,0	112,5
Povidona reticulada XL10	6,5	48,75
Hidroxipropilcelulosa	4,0	30,0
Estearato de magnesio	1,0	7,5

El equipo utilizado en estos estudios se muestra en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8: Equipo utilizado para la fabricación y prueba de tabletas de sal de succinato.

Nombre del equipo	Función
Resto	Peso
Temporizador	Momento
Licuadora Turbula	Mezcla
Mini picadora Kenwood	Granulación
Horno	Secado
Equilibrio de humedad	Pérdida por secado
Tamices 1000 y 250 µm	Materiales de cribado
Jeringa	Adición de agua
Manesty F-prensa	Compresión
Herramientas cóncavas redondas normales (nrc) de 12 mm	Compresión
Lote de desintegracion	Desintegracion
Aparato de disolución (paletas)	Disolución
Toque el medidor de densidad	Determinacion de la densidad de la mezcla

Las formulaciones 1 a 4 se producen y se prueban primero. A continuación, se proporciona un resumen de la fabricación en la Tabla 9.

Tabla 9: Datos de proceso para las formulaciones 1 a 4

Formulación	1	2	3	4
LOD inicial (%)	2,30	Igual que en la Formulación 1	Igual que en la Formulación 1	Igual que en la Formulación 1
Cantidad de agua añadida (ml)	10	7,5	7,5	5
Comentarios de granulación	Aglomerados viables	La granulación parece suficiente	Gránulos satisfactorios algunos grumos	La granulación parece completa
Tiempo de secado (horas)	4	2	1 hora 50 minutos	3
LOD final (%)	2,17	1,84	1,87	1,19
Rendimiento (%)	94	92,2	96,5	90
Peso >1 mm (sacudidas leves) (9)	12,43	9,01	8,18	6,25
Peso > 1 mm (después del filtrado) (g)	0,26	0,09	0,01	0,60
Ajuste de prensa para lograr dureza (sin unidades)	32	39	39	No registrado
Dureza media (kP)	13,8	13,2	13,5	No registrado
Tiempo mínimo de desintegración (min:seg)	1:38	1:01	2:12	>15 min
Tiempo máximo de desintegración (min:seg)	6:30	15:48 Nota - La quinta tableta se desintegró en 5:05	7:09	>15 min

Se produjeron gránulos buenos para todas las formulaciones. La formulación 4 requirió mucha menos agua que los otros lotes, probablemente debido a la presencia de HPBCD. Todas las formulaciones produjeron gránulos de flujo libre que se comprimieron bien en tabletas nrc (cóncavas redondas normales) de 12 mm sin picaduras ni adherencias.

La desintegración de tres de cuatro de estos lotes estuvo dentro de la especificación de 15 minutos. La formulación 1 fue la más rápida, aunque se observó que se produjeron gránulos relativamente grandes a partir de la rotura de la tableta. La formulación 4 no se desintegró bien y no se siguió estudiando. Esto es sorprendente dada la alta solubilidad acuosa de HPBCD.

La disolución se realizó en 450 ml de fluido gástrico simulado en ayunas (FaSSGF) a pH 1,6 con una velocidad de agitación de 75 rpm (aparato II de la USP). Los resultados medios de disolución para las 3 formulaciones probadas frente a una formulación en suspensión (Methocel al 2 %, 100 mg/ml (como base libre), 1,5 ml) (Formulación 5) se dan en la Tabla 10.

Tabla 10: Datos medios de disolución para las Formulaciones 1 a 3 y 5

Formulación	5 min	10 min	15 min	30 min
5	95	96	96	96
1	59	65	67	70
2	25	28	31	35
3	68	72	73	78

Los datos de las formulaciones 1 y 3 muestran una buena disolución pero no son tan buenos como la formulación de suspensión preclínica que proporciona una buena exposición en especies de toxicología preclínica. Se pensó que esto podría deberse al gran tamaño de gránulo observado en la desintegración. Se intentaron otras estrategias para mejorar la disolución en el siguiente conjunto de experimentos.

En un intento por aumentar la disolución del 80 al 90-100 %, se analizaron las siguientes opciones en función de la Formulación 3, ya que esto mostró los resultados más prometedores:

Formulación 6: Aumente la cantidad de SLS en la formulación del 0,5 % al 1 %.

Formulación 7: Fabrique un lote basado en la Formulación 3 y evalúe para garantizar que se utilice una fracción de tamaño de partícula de <500 µm. Esto es para eliminar partículas de gran tamaño que pueden no disolverse rápidamente.

Formulación 8: Aumentar la cantidad de desintegrante intragranular del 2,5 % al 4 % y cambiar el grado a Povidona reticulada XL-10. Este es un grado más fino de desintegrante con un área de superficie más grande. No se incrementó el desintegrante extragranular ya que el tiempo de desintegración de la tableta fue suficiente.

Estos lotes se fabricaron como antes, excepto que las tabletas se prensaron manualmente en una prensa F3, pero con la misma dureza y peso objetivo. Los datos del proceso se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11: Datos de proceso para las Formulaciones 1 a 9

Formulación	6	7	8
LOD inicial (%)	Igual que en la Formulación 1	Igual que en la Formulación 1	Igual que en la Formulación 1
Cantidad de agua añadida (ml)	7,5	7,5	8,5
Comentarios de granulación	Gránulos buenos	Gránulos buenos	Gránulado
Tiempo de secado (horas)	3	3	3
LOD final (%)	1,52	1,75	2,18
Rendimiento (%)	95,3	97,2	96,9
Peso >1 mm (sacudidas leves) (g)	6,47	7,56	4,95
Peso > 1 mm (después del filtrado) (g)	0,36	0,04	0,01
Ajuste de prensa para lograr dureza (sin unidades)	35	32	37
Dureza media (kP)	9,8	10,1	12,7
Tiempo mínimo de desintegración (min:seg)	1:39	1:20	3:56
Tiempo máximo de desintegración (min:seg)	4:48	1:54	8:43

Los gránulos de la Formulación 7 se tamizaron después de la lubricación de modo que solo se usaron gránulos que tenían un tamaño de partícula de <500 µm. El rendimiento de estos gránulos fue del 92,5 %, lo que indica un buen control de la granulación.

Se produjeron gránulos buenos para todas las formulaciones. Todas las formulaciones utilizaron menos fluido de granulación en comparación con los experimentos iniciales, ya que se pensó que era deseable un punto final de granulación más ligero.

Los tiempos de desintegración fueron todos rápidos con la Formulación 7 muy rápida.

Los datos de disolución media (FaSSGF) se proporcionan en la Tabla 12. Los datos muestran que se puede lograr una liberación del 100 % a partir de una formulación en comprimidos de un compuesto según la fórmula I (específicamente la forma de sal de succinato del Ejemplo A anterior). Sorprendentemente, el desintegrante adicional y más fino no mostró tal efecto, pero las formulaciones con partículas finas y tensioactivo adicional funcionan bien en esta prueba de disolución. La formulación 7 se comporta mejor en la desintegración y disolución, pero existe la posibilidad de un rendimiento reducido. Por lo tanto, la formulación 6 se seleccionó como la formulación principal porque proporcionaba una disolución adecuada y no requería el paso adicional del proceso de

selección ni la posible pérdida de rendimiento en comparación con la formulación 7.

Tabla 12: Datos medios de disolución para las Formulaciones 6 a 8

Formulación	5 min	10 min	15 min	30 min
6	88	94	95	96
7	89	98	99	100
8	69	72	74	83

Detalles relacionados con el proceso de fabricación y los controles de proceso para la cantidad de lotes

La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra el proceso utilizado para preparar una cantidad de lote de 1,2 kg del Ejemplo A en forma de comprimido.

Los excipientes intragranulares y el Ejemplo A se tamizaron utilizando un tamiz de 1000 µm directamente en un recipiente de granulación de 6 l. La combinación se mezcló durante 2 minutos a 200 rpm y se registró la pérdida inicial por secado (LOD) usando un balance de humedad infrarrojo (IR) ajustado a 105°C.

El fluido aglutinante se preparó disolviendo laurilsulfato de sodio (SLS) en agua usando un agitador magnético mezclando suavemente para minimizar la aireación. Se toman muestras del agua para realizar pruebas de conductividad y microbiológicas.

El mezclador se ajustó con una velocidad del impulsor de 75 rpm y una velocidad del picador de 500 rpm. La solución de SLS se roció sobre el lecho de polvo a una velocidad de adición objetivo de 20 g por minuto usando una bomba peristáltica previamente calibrada. Se observó el aspecto de los gránulos. Si el aspecto de los gránulos no era el adecuado (poco granulados o polvorientos), se permitía mezclar hasta 1 minuto más. Se registra el tiempo de mezclado adicional y el aspecto final.

Los gránulos se transfirieron al secador de lecho fluido. La temperatura de entrada se ajustó a 60 ± 5°C y los gránulos se secaron usando el flujo de aire mínimo requerido para fluidificar el lecho. La temperatura se ajustó manualmente según se requería para permanecer dentro del rango del punto de ajuste de temperatura. Los parámetros de secado se registraron inicialmente y luego cada 10 minutos.

Se tomó una muestra representativa de 5 g después de 20 minutos y se determinó el contenido de humedad usando una balanza de humedad LOD IR ajustada a 105°C. El contenido de humedad debe estar dentro del 0,5% p/p del valor inicial. Si el secado es incompleto y no se logra el contenido de humedad objetivo, continúe secando hasta lograr el contenido de humedad objetivo.

Los gránulos se transfirieron a una bolsa de plástico limpia y se calculó el peso bruto y neto.

Los gránulos se molieron utilizando un molino cónico con malla de 813 µm. El peso neto de cualquier material que no pase por la pantalla es registrado y rechazado.

Los gránulos molidos se transfirieron a un recipiente mezclador limpio y etiquetado de 10 ó 20 l.

La povidona reticulada restante (componente extragranular), ajustada para el rendimiento de gránulos secos, se tamizó utilizando un tamiz de 1000 µm, se transfirió a la carcasa del mezclador de 10 o 20 L y se mezcló durante 16 minutos a 20 ± 2 rpm. Se registra el tiempo de mezclado, la velocidad y el peso neto del contenido.

El estearato de magnesio, ajustado para el rendimiento de gránulos secos, se tamizó conjuntamente con una porción igual o mayor de la mezcla a través de una malla de 500 µm en la carcasa de mezcla de 10 o 20 l y se mezcló durante 1 minuto a 30 ± 2 rpm. Se registraron el tiempo de mezclado, la velocidad y el peso neto de los contenidos.

La mezcla se probó para densidades a granel y filtradas.

La prensa de tabletas Riva Piccola (o equivalente) se configuró de la siguiente manera para los diferentes tamaños de tabletas requeridas: Para comprimidos oblongos de 750 mg (que contienen 150 mg de la base libre del Ejemplo A): la prensa de tabletas se configura usando una herramienta en forma de cápsula de 16,0 x 8,0 mm. Los gránulos se comprimen en la máquina de compresión hasta una dureza aparente de 16 kP.

Para comprimidos oblongos de 500 mg (que contienen 100 mg de la base libre del Ejemplo A): la prensa de tabletas se configura usando una herramienta en forma de cápsula de 14,0 x 7,0 mm. Los gránulos se comprimen en la máquina de compresión hasta una dureza aparente de 15,5 kP.

Para comprimidos oblongos de 250 mg (que contienen 50 mg de la base libre del Ejemplo A): la prensa de tabletas se configura usando una herramienta en forma de cápsula de 12,0 x 6,0 mm. Los gránulos se comprimen en la máquina de compresión hasta una dureza aparente de 13 kP.

Se elimina el polvo de las tabletas comprimidas y se pasan a través de un detector de metales antes del envasado a granel. Los primeros datos de estabilidad de la sustancia farmacológica, los datos de compatibilidad de la mezcla binaria y un estudio de formulación previa de 4 semanas en tabletas cualitativamente similares demostraron que las tabletas son químicamente estables.

Se tomaron muestras para las pruebas en proceso, como se describe a continuación, y se registró el tiempo total empleado para la ejecución. Las tabletas se evaluaron de la siguiente manera:

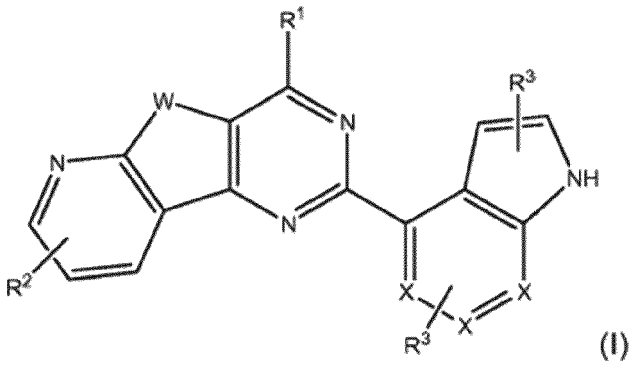
<table>
<tr><th>Prueba en proceso</th><th>Especificación</th><th>Frecuencia de prueba</th></tr>
<tr><td>Apariencia</td><td>Libre de astillas, grietas, picaduras, pozos y manchas en la superficie</td><td>20 tabletas al inicio y cada 15 minutos durante el funcionamiento</td></tr>
<tr><td>Espesor (mm)</td><td>Solo para información</td><td>10 tabletas al inicio y cada 30 minutos durante el funcionamiento</td></tr>
<tr><td>Dureza de la tableta (Ph. Eur. 2.9.8)</td><td>Objetivos (kP)
150 mg - 16±2
100 mg – 15,5±2
50 mg - 13±2</td><td>10 tabletas al inicio y cada 30 minutos durante el funcionamiento</td></tr>
<tr><td>Friabilidad (Ph. Eur. 2.9.7)</td><td>Tiempo de la prueba: 4 minutos
Límite: <0,3%</td><td>6,5 tabletas al inicio y cada 15 minutos durante el funcionamiento (cada día)</td></tr>
<tr><td>Desintegración (Ph. Eur. 2.9.1) en agua</td><td>No más de 15 minutos</td><td>6 tabletas al inicio, en el medio y al fin del funcionamiento (cada día)</td></tr>
<tr><td>Uniformidad del peso, peso medio (Ph.Eur. 2.9.5)</td><td><table><tr><td></td><td colspan="2">Límites de acción</td><td colspan="2">Límites de advertencia</td></tr><tr><td>Objetivo</td><td>-5%</td><td>+5%</td><td>-3,5%</td><td>+3,5%</td></tr><tr><td>750</td><td>712,50</td><td>787,50</td><td>723,75</td><td>776,25</td></tr><tr><td>500</td><td>475,00</td><td>525,00</td><td>482,50</td><td>517,50</td></tr><tr><td>250</td><td>237,50</td><td>262,50</td><td>241,25</td><td>258,75</td></tr></table></td><td>20 tabletas al inicio y cada 15 minutos durante el funcionamiento de compresión</td></tr>
<tr><td>Uniformidad del peso, pesos individuales (Ph.Eur. 2.9.5)</td><td><table><tr><td></td><td colspan="2">Límites de acción</td><td colspan="2">Límites de advertencia</td></tr><tr><td>Objetivo</td><td>-7,5%</td><td>+7,5%</td><td>-5%</td><td>+5%</td></tr><tr><td>750</td><td>693,75</td><td>806,25</td><td>712,50</td><td>787,50</td></tr><tr><td>500</td><td>462,500</td><td>537,50</td><td>475,00</td><td>525,00</td></tr><tr><td>250</td><td>231,25</td><td>268,50</td><td>237,50</td><td>262,50</td></tr></table></td><td>20 tabletas al inicio y cada 15 minutos durante el funcionamiento de compresión</td></tr>
</table>

Conclusiones

Estos estudios de formulación muestran que la desintegración y el tamaño de partícula son importantes para lograr la disolución de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I (específicamente la fórmula de sal de succinato del Ejemplo A anterior). Además, puede darse el caso de que la humectación también sea importante.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I en su fórmula de sal de succinato, y al menos un excipiente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en cargas, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes, en donde el compuesto de fórmula I está representado por:



(I)

en donde:

W es O, N-H, N-(alquilo C_1-C_{10}) o S;
cada X es independientemente CH o N;
R^1 es un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N u O;
R^2 es LY;
cada L es un enlace directo, alquileno C_1-C_{10}, alquenileno C_2-C_{10} o alquinileno C_2-C_{10};
Y es un heterociclo de 5-12 miembros no aromático condensado, con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O; y
cada R^3 es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, halógeno, fluoro alquilo C_1-C_{10}, O-alquilo C_1-C_{10}, -NH-alquilo C_1-C_{10}, alquilo S-C_1-C_{10}, O-fluoro alquilo C_1-C_{10}, NH-acilo, NH-C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10}, C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10}, arilo o heteroarilo.

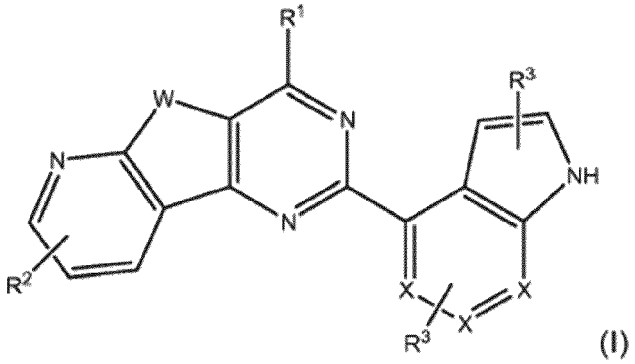
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto según la Fórmula I, está presente en una cantidad de 0,1 a 50 % en peso basado en el peso total de la composición, preferiblemente de 5 a 30 % en peso basado en el peso total de la composición.

3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en donde está presente un relleno en una cantidad de 10 a 90% en peso con respecto al peso total de la composición, y/o en donde está presente un aglutinante en una cantidad de 0,1 a 20% en peso basado en el peso total de la composición, y/o donde un desintegrante está presente en una cantidad de 1 a 20% en peso basado en el peso total de la composición, y/o donde un lubricante está presente en una cantidad de 0,1 a 10% en peso, preferiblemente 0,5 a 5% en peso basado en el peso total de la composición.

4. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende:

del 1 a 50% en peso de un compuesto según la reivindicación 1;
del 10 al 90 % en peso de al menos un relleno;
del 0,1 al 20 % en peso de al menos un aglutinante;
del 1 al 20 % en peso de al menos un desintegrante; y
del 0,1 al 10 % en peso de al menos un lubricante o deslizante.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I en su fórmula de sal de succinato, y al menos un excipiente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes, en donde el compuesto de Fórmula I está representado por:



(I)

en donde:

W es O, N-H, N-(alquilo C_1-C_{10}) o S;
cada X es independientemente CH o N;
R^1 es un heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N u O;
R^2 es LY;
cada L es un enlace directo, alquileno C_1-C_{10}, alquenileno C_2-C_{10} o alquinileno C_2-C_{10};
Y es un heterociclo de 5-12 miembros no aromático condensado, con puente o espirocíclico opcionalmente sustituido que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N u O;
cada R^3 es independientemente H, alquilo C_1-C_{10}, halógeno, fluoro alquilo C_1-C_{10}, O-alquilo C_1-C_{10}, -NH-alquilo C_1-C_{10}, alquilo S-C_1-C_{10}, O-fluoro alquilo C_1-C_{10}, NH-acilo, NH-C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10}, C(O)-NH-alquilo C_1-C_{10}, arilo o heteroarilo; comprendiendo la composición:

1 a 50% en peso del compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
del 10 al 90 % en peso de al menos un relleno;
del 0,1 al 20 % en peso de al menos un aglutinante;
del 1 al 20 % en peso de al menos un desintegrante; y
del 0,1 al 10 % en peso de al menos un lubricante o deslizante.

6. La composición según la reivindicación 5, en donde el compuesto según la Fórmula I está en su forma de sal de succinato.

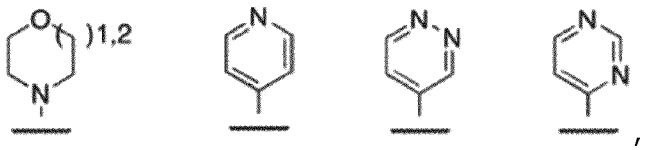
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un tensioactivo, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 5% en peso basado en el peso total de la composición.

8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una forma de dosificación sólida, preferiblemente una forma de dosificación sólida oral, preferiblemente en forma de tableta o cápsula.

9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende al menos dos o al menos tres excipientes farmacéuticos.

10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde un lubricante está presente en una cantidad de 0,5 a 5% en peso basado en el peso total de la composición.

11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



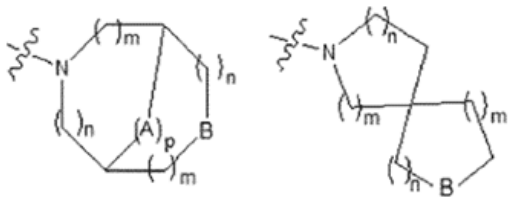
preferiblemente donde R^1 es morfolina.

12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde W es O o S, preferiblemente en la que W es O y/o en la que X es CH y/o en la que R^3 es H y/o en la que L es alquileno C1-C10, preferiblemente metileno.

13. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y contiene uno o dos

heteroátomos, preferiblemente dos heteroátomos.

14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y se selecciona de:

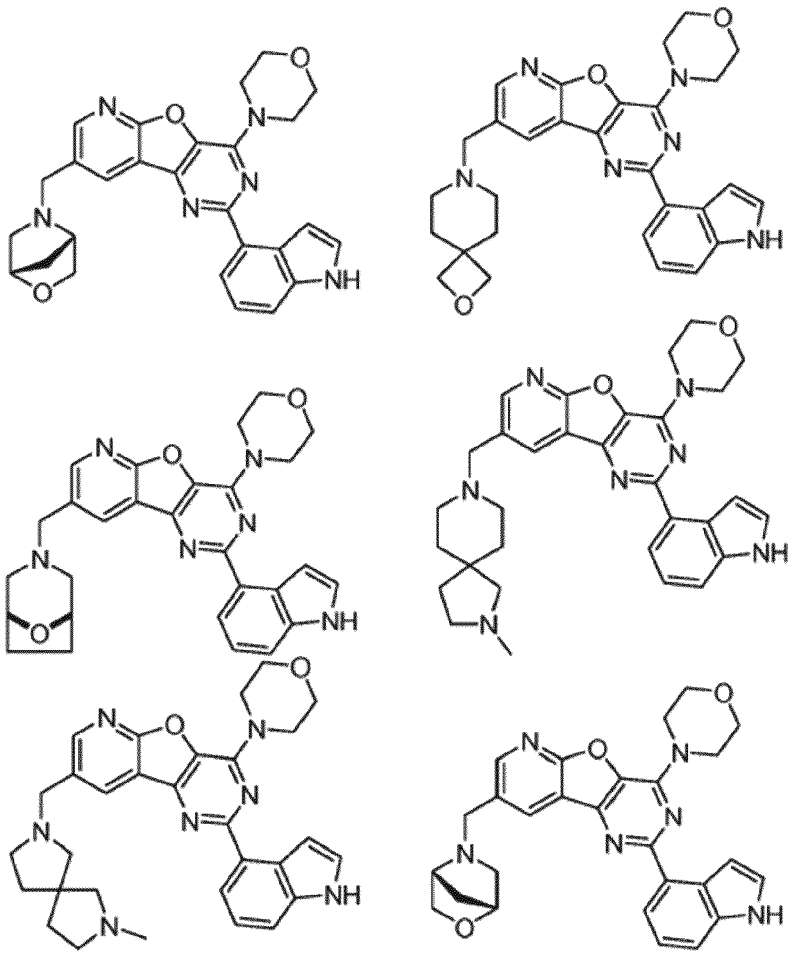


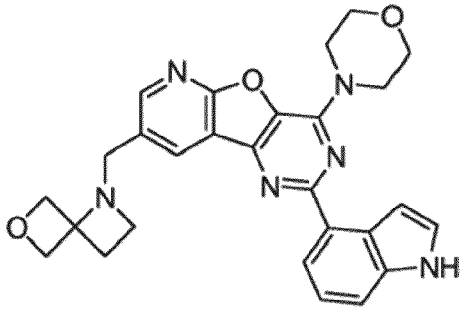
en donde:

A se selecciona de O, S, NR^4 o alquileno C_1-C_3 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_3 o alquinileno C_2-C_3; B es NR^4, O o CH_2;
en donde R^4 es H o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido,

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10};
p se selecciona de 0 o 1;
cada m se selecciona independientemente entre 0, 1 o 2; y
cada n se selecciona independientemente entre 1, 2 o 3.

15. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto según la Fórmula I se ilustra mediante una cualquiera de las siguientes estructuras:





16. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en tratamiento.

17. Una composición para su uso según la reivindicación 16, en donde el tratamiento es de cáncer, preferiblemente una leucemia o un tumor sólido negativo para PTEN, un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio, preferiblemente artritis reumatoide.

18. Un método para la fabricación de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende:

a) mezclar un compuesto según la fórmula I con al menos un excipiente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en rellenos, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes para formar una mezcla;
b) procesar la mezcla en una composición farmacéutica; y
c) comprimir la composición del paso (b) en una tableta,
opcionalmente, en donde el paso (b) comprende además tamizar para asegurar un tamaño de partícula de menos de 1000 mm, preferiblemente menos de 500 µm.

Ingredientes	Proceso	Controles en proceso
1) Celulosa microcristalina 2) Povidona reticulada 3) Ejemplo A 4) Hidroxipropilcelulosa 5) Lactosa monohidrato	Tamizar usando una pantalla de 1000 um directamente en un granulador de alto cizallamiento de 6 l en el orden indicado	
	Mezclar 2 minutos, impulsor 200 rpm	Pérdida inicial por secado
Lauril sulfato de sodio (SLS) Agua purificada	Mezclar usando un agitador magnético para disolver	
Líquido aglutinante (SLS en agua)	Mezclar utilizando una bomba peristáltica equipada con un tubo adecuado. Impulsor: 75 rpm Picadora: 500 rpm Tasa de pulverización: aproximadamente 20 g/min	Registrar la apariencia de los gránulos
N/A	Puede ser necesario hasta 1 minuto adicional de mezclado para lograr una granulación adecuada	
	Transferir a secador de lecho fluido. Fijar la temperatura de entrada a 60 +/- 5° C Secar los gránulos utilizando el flujo de aire mínimo necesario para fluidificar el lecho.	Pérdida final por secado (dentro del 0,5 % p/p del LOD inicial)
	Moler utilizando pantalla cónica una malla de 813 um. Transferir a una cubeta de sangrado de 10 o 20 l.	
Povidona reticulada	Colar usando un tamiz de 1000 um en la licuadora y mezclar durante 16 minutos a 20+/- 2 rpm	
Estearato de magnesio	Co-tamizar estearato de magnesio con al menos el mismo peso de mezcla usando un tamiz de 500 um. Transferir a la licuadora y mezcle durante 1 minuto a 30 +/- rpm. Registrar el peso bruto y calcular el peso neto de la mezcla final.	Densidad aparente y aprovechada
	Comprimir usando una prensa de tabletas: Para cápsulas de 750 mg (150 mg Ej. A): utillaje en forma de cápsula de 16,0 x 8,0 mm. Objetivo de dureza 16 kP Para cápsulas de 500 mg (100 mg Ej. A): utillaje en forma de cápsula de 14,0 x 7,0 mm.	Apariencia, uniformidad de peso, espesor, dureza, friabilidad, desintegración. Tabletas también tomadas para micro.

Figura 1