



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 517**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06838636 .6**  
96 Fecha de presentación : **29.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1954281**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **29.11.2005 US 740308 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.05.2011**

73 Titular/es: **GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**  
**One Franklin Plaza 200 North 16th Street**  
**Philadelphia, Pennsylvania 19102, US**

72 Inventor/es: **Pandite, Arundathy Nirmalini;**  
**Whitehead, Bonnie F.;**  
**Ho, Peter T.C. y**  
**Suttle, Albert Benjamin**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 517 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de tratamiento del cáncer.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de pirimidina, en particular 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer susceptible en el que el cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y de cuello uterino.

**Antecedentes de la invención**

10 La quimioterapia eficaz para el tratamiento del cáncer es un objetivo continuo en el campo de la oncología. En general, el cáncer es el resultado de la alteración de la regulación de los procesos normales que controlan la división, diferenciación celular y la muerte celular apoptótica. La apoptosis (muerte celular programada) desempeña papeles esenciales en el desarrollo embrionario y la patogenia de varias enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

15 En el cáncer, se ha demostrado que el crecimiento de los tumores depende de la angiogénesis. La progresión de las leucemias, así como la acumulación de fluido asociado con ascitis maligna y derrames pleurales también implican factores pro-angiogénicos. (Véase Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 82:4-6 (1990)). En consecuencia, las vías proangiogénicas como diana es una estrategia ampliamente perseguida con el fin de proporcionar nuevas terapéuticas en estas áreas de grandes necesidades médicas no satisfechas.

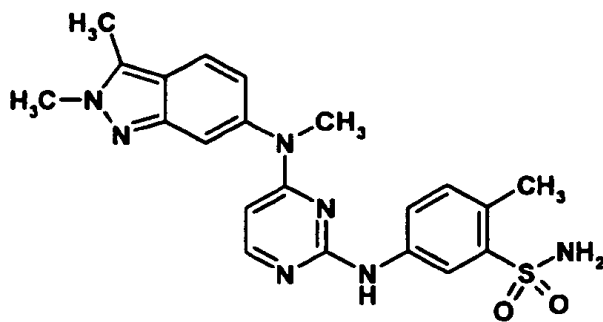
20 Cruciales para el proceso de la angiogénesis son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, denominados receptor(es) del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). Se han identificado tres receptores de la proteína tirosina cinasa para el VEGF: VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (Flk-1 y KDR), y VEGFR3 (Flt-4). Estos receptores están involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señal. (Mustonen, T. y col. J. Cell Biol. 129:895-898 (1995); Ferrara y Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25 (1997); McMahon, G., The Oncologist, 5(90001):3-10 (2000)).

25 En consecuencia, se cree que el antagonismo del dominio cinasa del VEGFR bloquea la fosforilación de los residuos de tirosina y sirven alterando el inicio de la angiogénesis y otras vías de señalización mediadas por el VEGF, de modo que proporciona un potente tratamiento para muchos tipos de cáncer. Por ejemplo, Monk B. J. y col., Gynaecologic Oncology, Academic Press, London, GB, (2005) 902-905 divulgan que la angiogénesis está implicada en el desarrollo y la progresión del cáncer de ovarios y concluyen que el anticuerpo bevacizumab tiene actividad en el carcinoma ovárico epitelial y que está indicado realizar ensayos más grandes.

**Sumario de la invención**

Los presentes inventores han identificado nuevos procedimientos de tratamiento del cáncer que incluyen la administración de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida o una sal o solvato de la misma.

35 En un aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer susceptible en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y cáncer de cuello uterino.

**Descripción detallada de la invención**

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “neoplasia” se refiere a un crecimiento anormal de células o tejidos y se entiende que incluye crecimientos benignos, es decir crecimientos no cancerosos, y malignos, es decir crecimientos cancerosos. El término “neoplásico” quiere decir, o está relacionado con, una neoplasia.

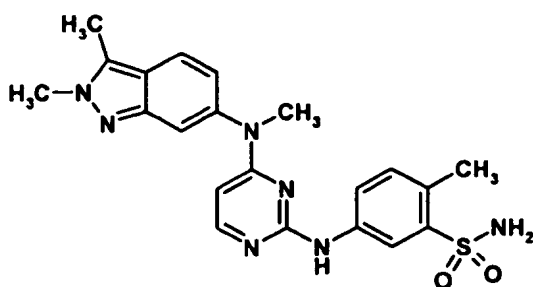
5 Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por, por ejemplo, un investigador o clínico. Además, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, tenga como resultado la mejora del tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución del índice de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su  
10 alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Como es bien conocido en la técnica, los tumores con frecuencia son metastásicos, en cuanto a que un primer lugar (primario) del crecimiento tumoral se disemina a uno o más puntos separados anatómicamente. Como se usa en la presente memoria, la referencia a “un tumor” o “un cáncer” en un sujeto no sólo incluye el tumor primario sino también el crecimiento tumoral metastásico.

15 La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de varias afecciones o enfermedades. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “tratamiento” se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir los síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección y prevenir o retrasar la aparición inicial de la afección en un sujeto, o la reaparición de la afección en un sujeto previamente afectado.

20 Como se usa en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, entre otros, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables  
25 adecuados incluyen, sin limitaciones, agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente usado es agua.

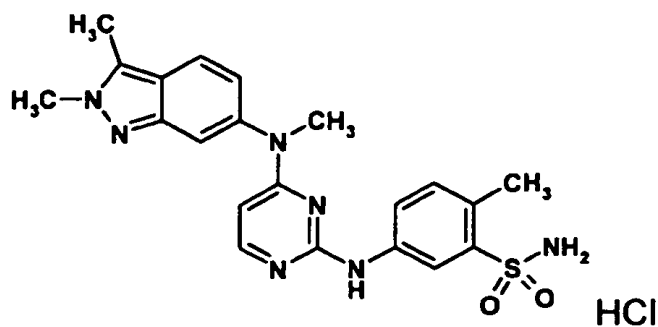
Los procedimientos del tratamiento del cáncer divulgados en la presente memoria descriptiva incluyen la administración de un compuesto de fórmula (I):



(I)

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

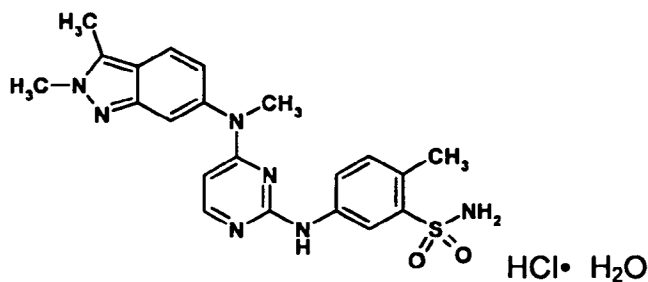
En una forma de realización, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal clorhidrato. En una forma de realización preferida, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal monoclóridato como se ilustra con la fórmula (I'). La sal monoclóridato del compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida monoclóridato.



(I')

En otra forma de realización preferida, la sal del compuesto de fórmula (I) es un solvato monohidrato monoclorhidrato del compuesto de fórmula (I). El solvato monoclorhidrato monohidrato del compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico 5-((4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil)amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclorhidrato monohidrato, como se ilustra en la fórmula (I').

5



(I'')

La base libre, los sales y los solvatos del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de la solicitud de patente internacional n° PCT/US01/49367, presentada el 19 de diciembre de 2001 y publicada como WO 02/059110 el 1 de agosto de 2002, y la solicitud de patente internacional n° PCT/US03/19211 presentada el 17 de junio de 2003 y publicada como WO 03/106416 el 24 de diciembre de 2003.

10

Normalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido derivadas de un nitrógeno sobre un sustituyente en un compuesto de la presente invención. Sales representativas incluyen las sales siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y éstas forman un aspecto adicional de la invención.

15

20

Aunque es posible que, para uso en los procedimientos de tratamiento del cáncer divulgados en la presente memoria descriptiva, se puedan administrar un compuesto de Fórmula (I), así como una sal o solvato del mismo, en forma del compuesto químico en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas para usar en procedimientos de tratamiento del cáncer de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de fórmula (I) y una sal o solvato de las mismas y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El/los transportador(es), diluyente(s), o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor de los mismos.

25

30

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad

predeterminada de principio activo por monodosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 500 mg, de un compuesto de fórmula (I) en función de la afección que se esté tratando, la vía de administración y la edad, el peso y la afección del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por monodosis.

5 Las formulaciones monodosis preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

10 El compuesto de fórmula (I) puede administrarse por cualquier vía adecuada. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, rectal, nasal tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor.

15 Los compuestos para usar divulgados en la presente memoria descriptiva también se pueden emplear con otros procedimientos terapéuticos de tratamiento del cáncer. En particular, en la terapia antineoplásica, se prevé la terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales, anticuerpos, además de tratamientos quirúrgicos y/o de radiación aparte de los mencionados con anterioridad. Se describen terapias antineoplásicas en, por ejemplo, la solicitud internacional n° PCT US 02/01130, presentada el 14 de enero de 2002, publicada como WO 02/056912 el 25 de julio de 2002.

20 Por tanto, los compuestos de combinación para usar de acuerdo con la presente invención incluyen el uso de al menos un compuesto de fórmula (I), así como el uso opcional de otros agentes terapéuticos incluidos otros agentes antineoplásicos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer susceptible en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y de cuello uterino. Dicha combinación de agentes puede administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, se puede realizar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, tanto cerca como lejos en el tiempo.

25 Las cantidades del compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de la administración se seleccionarán de modo que se consiga el efecto terapéutico combinado deseado.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

35 Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un transportador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un transportador farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

40 Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y cargando las cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio puede también añadirse para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

45 Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla ligantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados adicionales. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o soldando con fusión incompleta, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidina, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar por la máquina 55 compresora y el resultado son pastas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar

- para evitar que se adhieran al comprimido formando moldes por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un transportador inerte fluido y darles forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o de material polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.
- 5
- Los fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria tal que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.
- 10
- 15 Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral. La formulación se puede preparar también para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, revistiendo o introduciendo material particulado en polímeros, ceras.
- Los agentes para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 20
- Los agentes para usar de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los que las moléculas del compuesto están se acoplan. Los compuestos pueden estar acoplados también con polímeros solubles como transportadores de fármacos marcables como objetivos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polióxido de etileno polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.
- 25
- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos que se desea que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en general en la publicación *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear bien con una base para pomada parafínica o bien con una base de pomada mezclable en agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra en la forma en que se toma rape, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el transportador es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones aceitosas del ingrediente activo.
- 50 Las formulaciones adaptadas para administración por inhalación incluyen espolvoreados o neblinas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores presurizados en dosis medidas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios,

tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de monodosis o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos.

5 Debería entenderse que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que se han considerado para el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

10 Como se ha indicado, un compuesto específico de fórmula (I) se administra a un mamífero. Normalmente, la cantidad de uno de los agentes administrados de la presente invención dependerá de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del mamífero, la afección concreta que requiere tratamiento, la gravedad de la afección, la naturaleza de la formulación y la vía de administración. En último término, la cantidad se decidirá a discreción del médico o veterinario encargado.

Normalmente, el compuesto de fórmula (I) se administrará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 30 mg/kg de peso corporal al día.

15 Como se ha citado anteriormente, la presente invención incluye el uso de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer susceptible en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y de cuello uterino.

20 En una forma de realización de la presente invención el compuesto para usar puede ser una terapia de primera línea. En otra forma de realización, el compuesto para usar puede ser una terapia auxiliar. En una forma de realización adicional, el compuesto para usar puede ser una terapia auxiliar.

25 Tumor neuroendocrino hace referencia al tipo de célula que crece en un tumor más que al lugar en el que el tumor se localiza. Las células neuroendocrinas producen hormonas o proteínas reguladoras, por lo que los tumores de estas células normalmente dan lugar a síntomas relacionados con las hormonas específicas que producen. Las células neuroendocrinas desempeñan papeles tanto en el sistema endocrino como en el sistema nervioso. Producen y secretan diversas hormonas reguladoras, o neuropéptidos, que incluyen neurotransmisores y factores de crecimiento. Cuando estas células se convierten en cancerosas, crecen y sobreproducen su neuropéptido específico. Generalmente los tumores neuroendocrinos son infrecuentes. Por ejemplo, un tipo de tumor neuroendocrino es un tumor carcinoide. Este tipo de tumor se puede producir en el ovario. La mayoría de los tumores carcinoideos secretan serotonina. Cuando la concentración en sangre de esta hormona es lo suficientemente alta produce síndrome carcinoide. Este síndrome hace referencia a diversos síntomas causados por la cantidad excesiva de hormona secretada en lugar de al propio tumor. Se ha observado expresión de VEGF en los tumores neuroendocrinos. (Véase, por ejemplo, Tangjitgamol, S y col., *Int. J. Gynecol. Cancer*, 15(4):646-56 (2005)).

30 El cáncer cervical es cáncer del cuello uterino, la porción del útero unida a la parte superior de la vagina. El noventa por ciento de los cánceres de cuello uterino surge del recubrimiento aplanado o de células "escamosas" del cuello uterino. La mayoría del 10% restante surge de las células glandulares secretoras de moco del cuello uterino que lleva al útero. La expresión de VEGF se ha asociado con cánceres de cuello uterino en diversos estadios. (Véase, por ejemplo, Mathur, SP y col., *Gynecol. Oncol.*, 98(3):467-83 (2005)).

35 En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de un cáncer susceptible en un mamífero, en el que dicho cáncer es cáncer de cuello uterino, que comprende: administrar al mamífero un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. En otra forma de realización, el procedimiento comprende administrar un compuesto de fórmula (I'). En otra forma de realización, el procedimiento comprende administrar un compuesto de fórmula (I'').

40 En otra forma de realización de la presente invención se proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de un cáncer susceptible en un mamífero, en el que dicho cáncer es cáncer de cuello uterino, que comprende: administrar al mamífero un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y al menos una terapia antineoplásica. En otra forma de realización, el compuesto para usar comprende administrar un compuesto de fórmula (I') y al menos una terapia antineoplásica. En otra forma de realización, el compuesto para usar comprende administrar un compuesto de fórmula (I'') y al menos una terapia antineoplásica.

En el compuesto anterior para usar de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (I') y (I'') son como se ha descrito con anterioridad.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos.

### EJEMPLOS

- 5 Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de
- 10 de toda la memoria se pueden usar las abreviaturas siguientes:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	MPa (megapascales);
M (molar);	mM (milimolar);
N (normal);	Kg (kilogramo)
IV (intravenoso);	Hz (Hertzio);
MHz (megahertzio);	mol (moles);
mmol (milimoles);	TA (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
Pf (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
Tr (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
DCM (diclorometano);	DCE (dicloroetano);
DMF (N,N-dimetilformamida);	AcOH (ácido acético);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butilmetilsililo);
HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión);	
THF (tetrahidrofurano);	DMSO (dimetilsulfóxido);
EtOAc (acetato de etilo);	DME (1,2-dimetoxietano);
EDTA ácido etilendiaminotetraacético;	
FBS suero bovino fetal;	
IMDM Medio de Dulbecco modificado con Iscove;	
PBS solución salina tamponada con fosfato;	
RPMI Roswell Park Memorial Institute;	
Tampón RIPA*;	
TA temperatura ambiente;	
QD una vez al día;	BID dos veces al día;



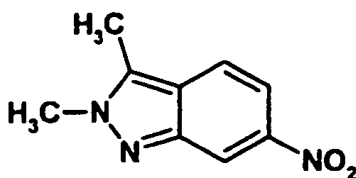
EE enfermedad estable;	RM respuesta mixta;
RP remisión parcial.	
*Cóctel de NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, 0,25% (p/v) desoxicolato, 1% NP-40, ortovanadato sódico 5 mM, fluoruro sódico 2 mM y un inhibidor de proteasa.	

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

5 Los ejemplos siguientes describen la síntesis de intermedios particularmente útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I):

### Ejemplo Intermedio 1

Preparación de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol



#### Procedimiento 1:

10 A una solución agitada de 18,5 g (0,11 mol) de 3-metil-6-nitro-1H-indazol en 350 ml de acetona se añadió, a temperatura ambiente, 20 g (0,14 mol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Después de dejar agitando la solución en argón durante 3 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida. Al sólido resultante se añadió NaHCO<sub>3</sub> (600 ml) acuoso saturado y una mezcla 4:1 de cloroformo-isopropanol (200 ml), la mezcla se agitó y se separaron las capas. La fase acuosa se lavó con cloroformo:isopropanol adicional (4 x 200 ml) y se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y eliminación del disolvente dieron un sólido marrón. El sólido se lavó con éter (200 ml), dando 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol en forma de un sólido amarillo (15,85 g, 73%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 192 (M+H).

#### Procedimiento 2:

20 A una solución de eterato de trifluoruro de boro (12,5 mmol, 1,77 g) en cloruro de metileno (2,0 ml) enfriada hasta -30°C se añadió ortoformiato de trimetilo (11 mmol, 1,17 g) durante un periodo de 2 minutos. La mezcla se calentó hasta 0°C durante 15 minutos y después se enfrió hasta -70°C. El nitroindazol (10 mmol, 1,77 g) se suspendió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió de una vez a la mezcla enfriada. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 17 horas. Tras 17 horas, la mezcla se volvió roja y heterogénea. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y extrajeron con agua (30 ml). La capa de cloruro de metileno se destiló a presión reducida hasta que quedaron ~ 10 ml. Se añadió propanol (10 ml) y el resto del cloruro de metileno se eliminó a presión reducida, dando lugar a una suspensión espesa amarilla. El producto se aisló mediante filtración, dando 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (65%, 7 mmol, 1,25 g) en forma de un polvo amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 192 (M+H).

#### Procedimiento 3:

35 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió 3-metil-6-nitroindazol (7,27 mmol, 1,28 g) con agitación en DMSO (4,0 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (7,27 mmol, 0,73 g), dando una suspensión espesa. La suspensión se trató con sulfato de dimetilo (21,1 mmol, 2,66 g). La mezcla se calentó en nitrógeno a 50°C durante 72 horas. Después de 72 horas se obtuvo una suspensión espesa amarilla. La suspensión se enfrió y lentamente se trató con solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y extrajeron de nuevo con agua (20 ml). La capa de cloruro de metileno se trató con propanol (10 ml) y el cloruro de metileno se eliminó mediante destilación a presión reducida. El sólido se aisló mediante filtración y el sólido amarillo se lavó con heptano (5 ml) y se secó al aire. El producto 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (70%, 0,97 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz,

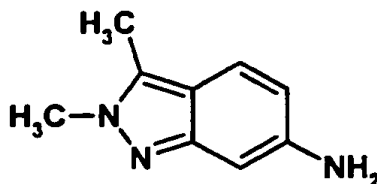
DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 192 (M+H).

#### Procedimiento 4:

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 bocas se introdujo la sal de ácido sulfúrico de 3-metil-6-nitro-1H-indazol (5,0 g, 18,2 mmol) y cloruro de metileno (25 ml). La mezcla se agitó a 25°C y se trató con DMSO (5 ml). Se añadió sulfato de dimetilo (6,7 g, 5,0 ml, 53,0 mmol) a través de una jeringuilla y la reacción se calentó a reflujo en un baño de 70°C. Después de 7 horas, el análisis HPLC mostró un 9% del material de partida. En este punto se detuvo el calentamiento y comenzó el tratamiento final. A la mezcla de reacción a TA se añadió solución de bicarbonato sódico saturado (35 ml). Las capas se dejaron separar y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 ml).  
10 Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se lavaron con agua (2 x 25 ml). La capa de cloruro de metileno se destiló a presión reducida hasta que se eliminó la mitad del volumen. Se añadió propanol (25 ml) y la destilación a presión reducida continuó hasta que se hubo eliminado todo el cloruro de metileno. Esto dio una suspensión amarilla que se dejó agitar a 25°C durante 1 hora. El producto se aisló mediante filtración y el sólido amarillo resultante se lavó con heptano (10 ml). Esto dio 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (70%, 2,43 g) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 192 (M+H).

#### Ejemplo Intermedio 2

Preparación de 2,3-dimetil-6-amino-2H-indazol:

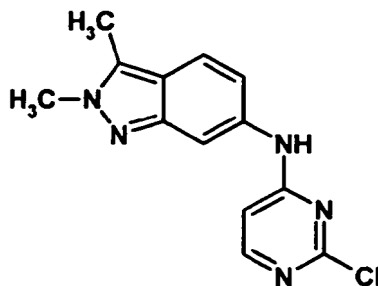


#### 20 Procedimiento 1:

A una solución agitada de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (1,13 g) en éter 2-metoxietílico (12 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una solución de 4,48 g de cloruro de estaño (II) en 8,9 ml de HCl concentrado durante 5 minutos. Una vez que la adición estaba completa, el baño de hielo se retiró y la solución se dejó agitar durante 30 minutos adicionales.  
25 A la reacción se añadieron aproximadamente 40 ml de éter dietílico, dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico, y dio un sólido amarillo (1,1 g, 95%), la sal HCl 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 162 (M+H).

#### Procedimiento 2:

30 Un matraz de fondo redondo de 2 l y 3 bocas se equipó con una entrada y una salida de nitrógeno y con agitación mecánica. Se inició un flujo moderado de nitrógeno y el reactor se cargó con Pd 10%/C (50% de agua húmeda, 6,0 g). Se inició la agitación y el reactor se cargó con metanol (750 ml) y el producto del Ejemplo Intermedio 1 (50 g). Se disolvió formiato amónico (82,54 g) en agua (120 ml). La solución en agua de formiato amónico se añadió a la solución de reacción a una velocidad de adición que mantuvo la temperatura de reacción a o entre 25 y 30°C. La reacción se dejó progresar a 25°C. Tras 6 horas se consideró que la reacción estaba terminada en base al análisis HPLC.  
35 La mezcla se filtró y el catalizador se lavó con metanol (50 ml). Las capas de metanol se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío, para retirar aproximadamente la mitad del disolvente. Se añadió heptano (400 ml) y la destilación al vacío continuó hasta que quedaban aproximadamente 300 ml de la suspensión producto de la reacción. El producto se aisló mediante  
40 filtración y se secó al vacío a 50°C durante 4 horas, dando 2,3-dimetil-6-amino-2H-indazol como la base libre (40,76 g, 96,7%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (s ancho, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) EM (ES+, m/z) 162 (M+H).

**Ejemplo Intermedio 3**Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-amina**Procedimiento 1**

5 A una solución agitada del producto del Ejemplo Intermedio 2 (2,97 g, 0,15 mol) y NaHCO<sub>3</sub> (5,05 g, 0,06 mol) en THF (15 ml) y etanol (60 ml) se añadió 2,4-dicloropirimidina (6,70 g, 0,045 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante cuatro horas a 85°C, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó abundantemente con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo, dando *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-amina (89%, 3,84 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 274 (M+H).

10

**Procedimiento 2**

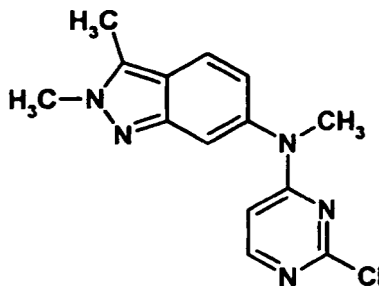
15 En un matraz de 1 litro y 3 bocas equipado con un agitador mecánico impulsado por aire, un termómetro y una entrada/salida de nitrógeno se cargó una solución del producto del Ejemplo Intermedio 2 (32,89 g, 0,204 mol, 1,0 eq.) en 425 ml (13 volúmenes) de EtOH/THF (4/1), bicarbonato sódico (51,42 g, 0,612 mol, 3,0 eq.) y, después, 2,4-dicloropirimidina (45,59 g, 0,306 mol, 1,5 eq.). El contenido del matraz se calentó hasta 75°C y se mantuvo a 74-76°C durante 6-7 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante HPLC (el producto del Ejemplo Intermedio 2 < 2%). El contenido de la reacción se enfrió hasta 20-25°C durante 30 minutos y se mantuvo a 20-25°C durante 30 minutos. Después, el contenido de la reacción se enfrió adicionalmente hasta 10-12°C durante 30 minutos y se mantuvo a dicha temperatura durante 10 minutos adicionales. El contenido se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x 100 ml, 3,0 volúmenes) y agua desionizada (514 ml, 15,6 volúmenes). A continuación, la torta del filtro se secó en horno de vacío a 35°C durante la noche, dando el producto deseado 44,75 g en forma de un sólido blanco (80,1%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 274 (M+H).

20

**Procedimiento 3**

25 En un reactor con camisa de 2 litros se cargó IMS (1000 ml), el producto del Ejemplo Intermedio 2 (100 g, 0,620 mol, 1 eq.), hidrogenocarbonato de sodio (107 g, 1,27 mol, 2,05 eq.) y 2,4-dicloropirimidina (101 g, 0,682 mol, 1,1 eq.). La solución se agitó y se calentó hasta reflujo con una temperatura de la camisa de 85°C durante 8 horas. La suspensión resultante se enfrió después hasta 50°C y se añadió agua (500 ml) para mantener la temperatura entre 40 y 50°C. Después, la reacción se agitó a una temperatura interna de 50°C durante una hora y después se enfrió hasta 20°C. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (750 ml x 2) y se siguió con EtOAc (450 ml x 1). Después de secar durante la noche al vacío a 60°C dio 135 g (80%) de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-amina.

30

**Ejemplo Intermedio 4**Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*-2,3-trimetil-2*H*-indazol-6-amina**Procedimiento 1**

5 A una solución agitada del producto del Ejemplo Intermedio 3 (7,37 g) en DMF (50 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,44 g, 2 eq.) y yodometano (1,84 ml, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en un baño de hielo-agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó al aire, dando *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*-2,3-trimetil-2*H*-indazol-6-amina como un sólido blancuzco (6,43 g, 83%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 288 (M+H).

**Procedimiento 2**

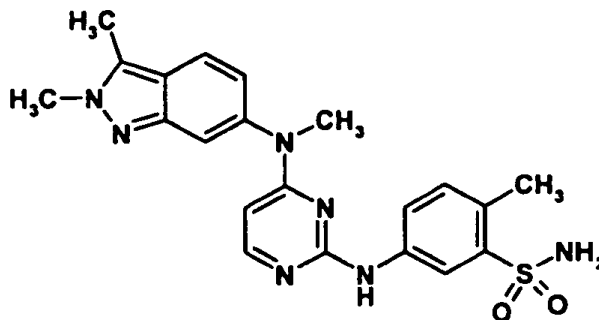
15 Un matraz de 3 l con 3 bocas equipado con un agitador mecánico impulsado por aire, un termómetro, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno se cargó con DMF (272 ml, 5 volúmenes) y el producto del Ejemplo Intermedio 3 (54,4 g, 0,20 mol, 1,0 eq.) con agitación. La mezcla de reacción se cargó adicionalmente con carbonato de cesio (194,5 g, 0,60 mol, 3,0 eq.) manteniendo la temperatura de reacción entre 20 ~ 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 20 ~ 25°C durante 10 minutos. Se cargó yodometano (45,1 g, 0,32 mol, 1,6 eq.) durante ~ 10 minutos manteniendo la temperatura a 20 ~ 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 20 ~ 30°C (normalmente, la reacción se completa en 1 ~ 2 horas). Se añadió H<sub>2</sub>O desionizada (925 ml, 17 volúmenes) durante ~ 30 minutos manteniendo la temperatura a 25 ~ 40°C. La mezcla de reacción se agitó a 20 ~ 25°C durante 40 minutos. El producto se aisló mediante filtración y, después, la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O/DMF (6:1, 252 ml, 4,6 volúmenes). La torta húmeda se secó al vacío a 40 ~ 45°C y se aisló *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*-2,3-trimetil-2*H*-indazol-6-amina (51,7 g, 90,4%) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 288 (M+H).

**Procedimiento 3**

25 En un reactor con camisa de 2 litros se cargó DMF (383 ml), carbonato de dimetilo (192 ml), el producto del Ejemplo Intermedio 3 (115 g, 0,420 mol, 1 eq.) y carbonato potásico (174 g, 1,26 mol, 3 eq.). La suspensión se agitó y se calentó hasta reflujo con una temperatura de la camisa de 135°C durante 6 horas. La suspensión resultante se enfrió después hasta 60°C y lentamente se añadió agua (1150 ml) manteniendo la temperatura de reacción entre 50 y 30 65°C. A continuación, la reacción se enfrió hasta 20°C y se agitó a una temperatura interna de 20°C durante dos horas y después se enfrió hasta 10°C y se mantuvo durante la noche, tras lo cual se filtró. El sólido se lavó con agua (230 ml x 2) a temperatura ambiente y se aclaró con la mezcla IMS:Agua (1:1) (230 ml x 1). Después de secar durante la noche al vacío a 60°C dio 101 g (83%) de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*-2,3-trimetil-2*H*-indazol-6-amina.

**Ejemplo 1: Preparación de pazopanib (5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida) y sales y solvatos de la misma****Ejemplo 1a**

Preparación de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida

**Procedimiento 1**

- 5 A una solución del Ejemplo Intermedio 4 (200 mg, 0,695 mmol) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (129,4 mg, 0,695 mmol) en isopropanol (6 ml) se añadieron 4 gotas de HCl concentrado. La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la TA y se diluyó con éter (6 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter. La sal clorhidrato de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida se aisló como un sólido blancuzco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO +NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,50 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 7,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 438 (M+H).

**Procedimiento 2**

- 15 Un matraz de 250 ml con 3 bocas equipado con una barra agitadora magnética, un termómetro, un condensador de reflujo y una entrada/salida de nitrógeno se cargó con etanol (60 ml, 10 volúmenes), el producto del Ejemplo Intermedio 4 (6,00 g, 20,85 mmol, 1,0 eq.) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (4,00 g, 21,48 mmol, 1,03 eq.) con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Después de agitar la mezcla de reacción a 68-72°C durante 3 horas se cargó HCl 4M en dioxano (0,11 ml, 0,44 mmol, 0,02 eq.) durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 68-72°C hasta que el análisis HPLC indicó que quedaba <1,5% por área del producto de partida del Ejemplo Intermedio 4 (normalmente esta reacción se completa en > 8 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C durante aproximadamente 30 minutos y se agitó a 20-22°C durante 40 minutos. Después, el producto se aisló mediante filtración y la torta del filtro se lavó con etanol (20 ml, 3,3 volúmenes). La torta húmeda se secó al vacío a 45-50°C. La sal monoclóhidrato de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida (9,52 g, 96,4%) se aisló como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO +NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,50 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 7,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 438 (M+H).

**Procedimiento 3:**

- 30 A una suspensión agitada del producto del Ejemplo Intermedio 4 (1,1 g, 3,8 mmol) en 14 ml de MeOH se añadió 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,78 g, 4,2 mmol, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (19 µl, 0,076 mmol) en una porción. Después de 4 horas, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 10 ml de MeOH y se secó al vacío para dar 1,3 g (72%) de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 1,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

**Procedimiento 4**

- 40 A una suspensión agitada del producto del Ejemplo Intermedio 4 (1,1 g, 3,7 mmol) en 10 ml de THF se añadió 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,70 g, 3,8 mmol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (18 µl, 0,072 mmol) en una porción.

Después de 5 horas, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 16 ml de THF y se secó al aire para dar 1,6 g (92%) de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato como un sólido amarillo claro.

#### Procedimiento 5

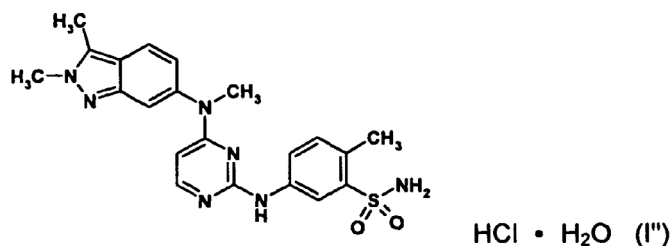
- 5 A una suspensión agitada del producto del Ejemplo Intermedio 4 (1,0 g, 3,6 mmol) en 10 ml de CH<sub>3</sub>CN se añadió 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,70 g, 3,8 mmol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (18 µl, 0,076 mmol) en una porción. Después de 20 horas, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 10 ml de CH<sub>3</sub>CN y se secó al aire para dar 1,3 g (73%) de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato como un sólido blancuzco.

#### Procedimiento 6

- 15 En un reactor con camisa de 2 litros se cargó MeOH (1005 ml), el producto del Ejemplo Intermedio 4 (84 g, 0,292 mol, 1 eq.) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (60 g, 0,320 mol, 1,1 eq.). La solución se agitó y se calentó hasta 50°C y se añadió HCl 4M en dioxano (1,46 ml, 2% mol). Después, la solución se agitó y se calentó hasta reflujo con una temperatura de la camisa de 85°C durante 10 horas. La suspensión resultante se enfrió después hasta 20-25 °C y se filtró. El sólido filtrado se lacó con acetonitrilo (293 ml x 2) a temperatura ambiente. Después de secar durante la noche al vacío a 60°C dio 116 g (81 %) de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato.

#### Ejemplo 1-b

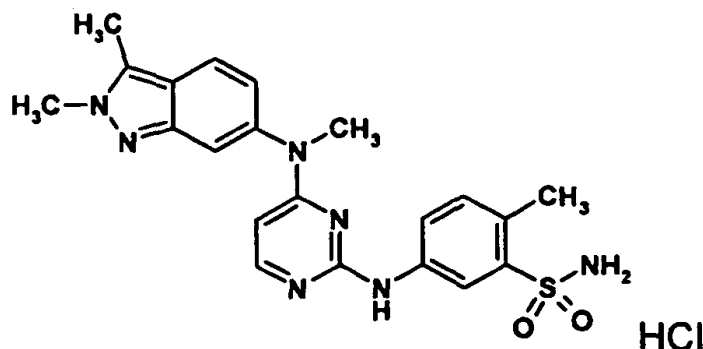
- 20 Preparación de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato monohidrato



- 25 A un matraz de fondo redondo se añadió 2,6 g de la sal monoclóhidrato del Ejemplo 1a, procedimiento 1, cualquier forma. Después se añadió 39 ml de isopropanol (15 volúmenes). La mezcla se calentó hasta 75°C en un baño de aceite, después se añadieron 14 ml de HCl 0,05N acuoso (5,4 volúmenes). La solución transparente se enfrió hasta 65°C, después se sembró con el monohidrato de la sal monoclóhidrato del Ejemplo 1, procedimiento 1 (0,05-0,1% en peso). La solución turbia se agitó a 65°C durante 60 minutos, después se enfrió hasta 0°C a ~0,25-0,5 °C/min. El sólido blanco resultante se filtró y se secó hasta un peso constante al vacío a TA para dar un rendimiento del 88% de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato monohidrato.

#### Ejemplo 1c

- Preparación de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato anhidrato



5 A un reactor con camisa de 1 litro se cargó acetonitrilo (563 ml), agua (188 ml), la sal monoclóhidrato del Ejemplo 1, procedimiento 6 (50 g, 0,105 mol). La solución se agitó y se calentó hasta la temperatura de la camisa de 85°C y se obtuvo una solución transparente. Después, la solución se enfrió hasta 45°C y se mantuvo durante 90 minutos para producir la cristalización del hidrato. Después de 90 minutos de retención, la solución se enfrió hasta 0°C, se mantuvo durante una hora y después se filtró a través de un filtro-secador. Después, los sólidos filtrados se lavaron con acetonitrilo (200 ml x 1) a 0°C. Los sólidos se introdujeron por soplado en el filtro-secador con nitrógeno a 25°C hasta que la LOD fue inferior a 25%. Se cargó acetonitrilo (300 ml) en los sólidos en el filtro-secador y se agitó a 60°C al menos 8 horas o hasta que se completó la conversión de la forma (no quedaba monohidrato) observado mediante DATR para formar 5-{{4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato anhidrato. El contenido del filtro-secador se enfrió hasta ~30°C y el filtrado se sacó usando presión de nitrógeno. A la torta del filtró se aplicó nitrógeno mediante soplado a ~60 °C al vacío hasta que la LOD fue inferior al 0,5%. El contenido se enfrió hasta 20°C, dando 37,5 g (75%) de 5-{{4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato anhidrato.

#### Datos biológicos

#### 15 Ejemplo 2:

##### *Estudio clínico de pazopanib administrado por vía oral en pacientes con tumores sólidos*

20 Sesenta y tres pacientes (pct) con cáncer fueron tratados con pazopanib tres veces a la semana, una vez (qd) o dos veces (bid) al día según un esquema de escalado de dosis. La cantidad y frecuencia de administración de pazopanib a un número representativo de dichos pct se resume a continuación en la Tabla 1. Se evaluó a los pct mensualmente y se trataron hasta que la enfermedad progresó o hasta que aparecieron efectos secundarios intolerables. La respuesta clínica se determinó cada 8 semanas. La seguridad y la farmacodinámica se evaluaron por separado.

**Tabla 1**

Dosis (mg)	Régimen de dosificación	Número de sujetos que reciben pazopanib
100	3 x semana (L, Mi, V)	2
50	QD	9
50	3 x semana (L, Mi, V)	7
100	QD	3
200	QD	3
300	BID	4
400	QD	4
500	QD	1
600	QD	3
800	QD	8
1000	QD	2
1400	QD	3
2000	QD	2

25 Los pacientes que alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de pazopanib  $\geq 40$  uM también demostraron un beneficio clínico, con independencia del tipo de tumor. Los datos preliminares de pacientes representativos se muestran a continuación en la Tabla 2.

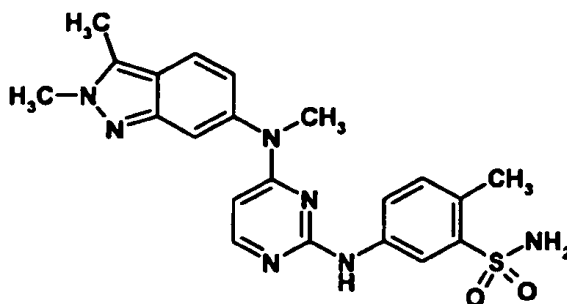
**Tabla 2**

Tipo de tumor (Ejemplos de referencia)	Dosis (mg)	Respuesta	Duración de pazopanib (semanas)
Célula de Hurthle	500-800 qd	EE (RM)	101
Neuroendocrino	1000 qd	RP#	38
Neuroendocrino	300 bid	RM	50+
Carcinoide rectal	800 qd	EE	40+
GIST	600-800 qd	EE	60
Adenopulmonar	200-800 qd	EE	55
Condrosarcoma	2000-800 qd	EE (RM)	90+
Condrosarcoma	400-800 qd	EE	31
Leiomiomasarcoma	50-800 qd	EE	34
Melanoma	50-400 qd	EE	36
Carcinoma de células renales	1400-800 qd	EE (RM)	40
Carcinoma de células renales	2000 qd	EE (RM)	24
Carcinoma de células renales	800 qd	EE (RM)*	19
Carcinoma de células renales	300 bid	RP	52+
Carcinoma de células renales	300 bid	RM	40+
Carcinoma de células renales	800 QD	EE	12+
#Datos preliminares todavía no confirmados			
*Paciente retirado del estudio			



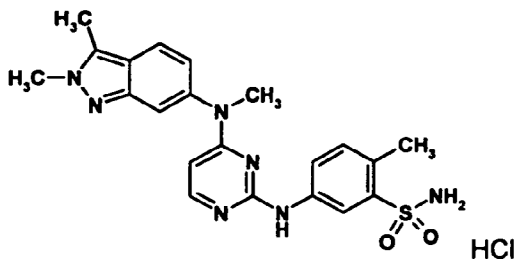
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



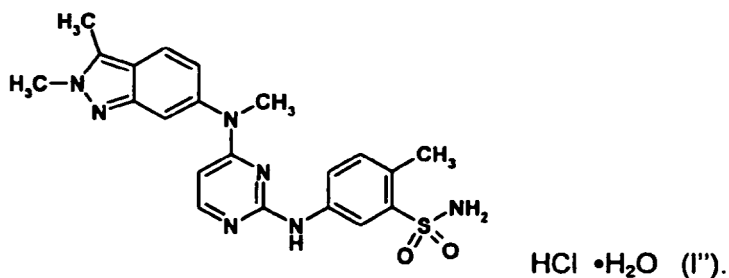
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer susceptible en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y cáncer de cuello uterino.

2.- Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es el compuesto de fórmula (I')



(I').

10 3.- Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es el compuesto de fórmula (I'')



HCl · H<sub>2</sub>O (I'').

4.- Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el cáncer susceptible es cáncer de ovarios.

15 5.- Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el cáncer susceptible es cáncer de cuello uterino.

6.- Uso de un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1-3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer susceptible en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y cáncer de cuello uterino.

7.- Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el cáncer susceptible es cáncer de cuello uterino.

20 8.- Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el cáncer susceptible es cáncer de ovarios.

9.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1-3 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un cáncer susceptible, en el que dicho cáncer susceptible se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios y cáncer de cuello uterino.

10.- Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer susceptible es cáncer de ovarios.

11.- Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer susceptible es cáncer de cuello uterino.