

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 968**

51 Int. Cl.:
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03766212 .9**
96 Fecha de presentación: **18.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1527047**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y su utilización como composición farmacéutica**

30 Prioridad:
24.07.2002 DE 10233500

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2012

73 Titular/es:
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:
**ROTH, Gerald Jürgen;
SIEGER, Peter;
LINZ, Guenter;
RALL, Werner;
HILBERG, Frank y
BOCK, Thomas**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 968 T3

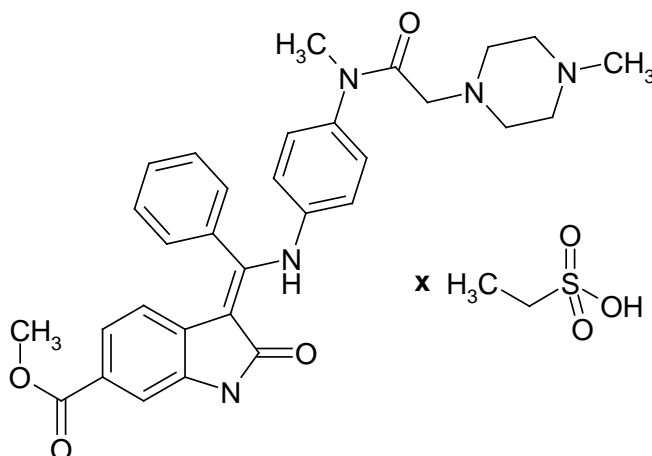
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y su utilización como composición farmacéutica

El presente invento se refiere al compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona de la fórmula I y a su utilización en una composición farmacéutica.

Fórmula I:



Fundamentos del invento

En el estado actual de la técnica ya se conoce una serie de derivados de 2-indolinona. Así, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 01/27081 da a conocer derivados de 2-indolinona que poseen valiosas propiedades farmacológicas.

Al igual que los derivados de 2-indolinona citados en el estado actual de la técnica, el compuesto de la fórmula I muestra también, especialmente, un efecto inhibitorio sobre diferentes quinasas, ante todo, sobre receptores de tirosina-quinasas tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R, Fit-3 y HGFR, así como sobre la proliferación de células humanas cultivadas, especialmente la de las células endoteliales, por ejemplo en el caso de angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, especialmente de células tumorales.

Las valiosas propiedades farmacológicas de los derivados de indolinona, anteriormente citadas, dadas a conocer en el estado actual de la técnica, representan la premisa fundamental para una eficaz utilización de los compuestos como composiciones farmacéuticas. No obstante, una sustancia activa tiene que cumplir, en cualquier caso, con otras exigencias para poder ser empleado como medicamento. Estos parámetros están relacionados, en su mayor parte, con la naturaleza físico-química de la sustancia activa.

Sin limitación a esto, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad de la eficacia de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones medioambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad de las composiciones finales del medicamento. La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para la preparación de las composiciones farmacéuticas debería presentar, por lo tanto, una elevada estabilidad, que tiene que estar garantizada incluso bajo diferentes condiciones medioambientales. Esto es absolutamente esencial para impedir que se utilicen composiciones farmacéuticas en las que, junto a la propia sustancia activa, estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación de la misma. En este caso, un contenido preestablecido de sustancia activa en las formulaciones farmacéuticas podría ser menor que el especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido en sustancia farmacéuticamente activa debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Las composiciones farmacéuticas que tienden a la absorción de humedad se tienen que proteger de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo por adición de agentes de secado adecuados o por almacenamiento del medicamento en un ambiente protegido contra la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante la preparación, cuando la sustancia farmacéutica se expone al medio ambiente sin protección alguna contra la humedad. Por lo tanto, preferentemente, una sustancia farmacéuticamente activa sólo debería ser higroscópica en escasa medida.

5 Puesto que la modificación cristalina de una sustancia activa es importante para la reproducibilidad del contenido en sustancia activa de una forma de administración, existe la necesidad de esclarecer del mejor modo posible el polimorfismo eventualmente existente de una sustancia activa que se presente en forma cristalina. Siempre que aparezcan diferentes modificaciones polimorfas de una sustancia activa, se debería garantizar que la modificación cristalina de la sustancia no varíe en el posterior preparado farmacéutico. De otro modo, esto podría influir desventajosamente sobre la eficacia reproducible del medicamento. Ante este panorama, son preferidas sustancias activas que se caractericen por sólo un escaso polimorfismo.

10 Otro criterio, el cual bajo ciertas condiciones es de primordial importancia según la elección de la formulación o la elección del procedimiento de preparación, es la solubilidad de la sustancia activa. Si se preparan, por ejemplo, soluciones farmacéuticas (por ejemplo para infusiones), entonces es imprescindible una suficiente solubilidad de la sustancia activa en disolventes fisiológicamente tolerables. También para medicamentos que se han de administrar por vía oral es de gran importancia una suficiente solubilidad de la sustancia activa.

15 El presente invento se fundamenta en la misión de poner a disposición una sustancia farmacéuticamente activa, la cual se caracterice no sólo por una elevada eficacia farmacológica sino, además, cumpla lo mejor posible con las exigencias fisicoquímicas citadas anteriormente.

20 Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que el problema citado anteriormente se soluciona con la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona de la fórmula I.

25 El monoetanosulfonato conforme al invento se caracteriza por su buen carácter cristalino y una escasa formación de producto amorfo al molerlo y prensarlo. Además, no es higroscópico y se disuelve muy bien en disolventes fisiológicamente tolerables.

30 La forma cristalina del monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona conforme al invento, se caracteriza por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC = calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry)); evaluación a través del pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). El valor indicado se obtuvo mediante un DSC 821^o de la razón social Mettler Toledo.

35 Por lo tanto, un primer objeto del presente invento es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona, preferentemente en forma cristalina, caracterizada por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

40 La forma cristalina del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona conforme al invento se examinó con más detalle mediante la difracción de polvo de rayos X. El diagrama obtenido se ha representado en la Figura 1.

La siguiente Tabla 1 muestra los datos obtenidos en este análisis.

45 Tabla 1: Reflejos de polvo de rayos X e intensidades (normalizadas) del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona

h	k	l	2Θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
0	0	1	7,70	11,47	17,7
0	-1	0	8,78	10,07	19,2
-1	0	1	9,47	9,33	26,4
1	0	1	9,82	9,00	32,2
2	0	0	11,59	7,63	30,9
0	-2	1	11,93	7,41	26,3
1	2	0	13,15	6,73	29,6

h	k	l	2 Θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
-2	0	1	13,69	6,47	31,8
2	1	0	14,17	6,24	30,9
3	-1	0	16,32	5,43	41,7
0	1	2	16,72	5,30	29,0
-1	1	2	16,92	5,238	9,8
3	0	0	17,43	5,08	42,7
2	2	0	17,77	4,99	26,9
1	-4	0	18,58	4,77	31,1
-3	0	1	18,81	4,71	41,8
-2	0	2	19,03	4,66	39,2
3	-3	1	19,73	4,50	40,2
0	4	0	19,87	4,47	6,2
2	-4	1	20,03	4,43	100,0
0	-4	1	20,61	4,31	8,3
-3	-1	1	20,83	4,26	5,5
1	2	2	21,26	4,18	31,1
-1	3	2	21,76	4,08	19,8
0	4	1	22,05	4,03	32,4
3	-4	1	22,19	4,00	10,1
0	3	2	22,57	3,94	25,6
-3	4	1	23,10	3,85	32,3
-1	0	3	23,81	3,73	32,0
1	4	1	24,69	3,60	26,6
1	3	2	24,78	3,58	24,6
0	5	0	24,91	3,572	15,6
-1	5	1	25,42	3,50	23,7
-4	4	1	26,24	3,39	24,8
3	-2	2	26,91	3,31	22,9
-3	4	2	27,19	3,28	23,9
1	5	0	27,61	3,23	22,0
-1	-5	1	27,95	3,19	22,3
3	-1	3	28,71	3,11	22,1
5	0	0	29,25	3,05	20,2

En la Tabla 1 anterior, el valor "2 Θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados, y el valor " d_{hkl} [Å]", las distancias entre los planos de la red determinadas en Å .

- 5 En el marco del presente invento, el diagrama de polvo de rayos X se obtuvo mediante un difractómetro Bruker D8 Advanced, equipado con un detector sensible a la orientación (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X

(radiación $\text{CuK}\alpha$, $\alpha = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

De forma correspondiente a los datos hallados, representados en la Tabla 1, el presente invento se refiere al monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, caracterizado porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 5,43 \text{ \AA}$, $5,08 \text{ \AA}$, $4,71 \text{ \AA}$, $4,50 \text{ \AA}$ y $4,43 \text{ \AA}$ con una intensidad superior al 40%.

La evaluación de los datos de polvo de rayos X proporciona la celda unitaria del compuesto conforme al invento, cuyos datos cristalográficos se reproducen en la siguiente Tabla 2:

10

Fórmula	$\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{N}_{10}\text{O}_{15}\text{S}_2$
Peso molecular	1315,52
Sistema cristalino	triclínico
a	$16,332 \text{ \AA}$
b	$19,199 \text{ \AA}$
c	$11,503 \text{ \AA}$
α	$95,27^\circ$
β	$90,13^\circ$
γ	$110,83^\circ$
V	$3354,4 \text{ \AA}^3$

La celda unitaria se define por las longitudes de los lados a , b y c de esta celda, por los ángulos relativos α , β y γ de los lados de las celdas entre sí, así como por el volumen V (véase la Tabla 2). Métodos para obtener y evaluar diagramas de polvo de rayos X para la determinación de celdas unitarias y sus dimensiones son conocidas en el estado actual de la técnica y se reconocen para la caracterización de la naturaleza cristalina y la estructura de un producto.

Otro objeto del presente invento es, por lo tanto, el monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme al invento, caracterizado por una celda unitaria determinada mediante mediciones difractométricas de polvo de rayos X, con las siguientes dimensiones:

$a = 16,332 \text{ \AA}$
 $b = 19,199 \text{ \AA}$
 $c = 11,503 \text{ \AA}$
 $\alpha = 95,27^\circ$
 $\beta = 90,13^\circ$
 $\gamma = 110,83^\circ$ y
 $V = 3354,4 \text{ \AA}^3$

Con ayuda de un monocristal se pudo calcular, además, el grupo espacial del compuesto conforme al invento. Los datos correspondientes se indican en la siguiente Tabla 3:

Solución estructural	A partir de los datos del cristal unitario
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (#2)
Densidad (calculada)	$2,605 \text{ g/cm}^3$
Contenido de la celda	2 moléculas con distinta conformación 2 x EtSO_4 1 x H_2O

Bajo condiciones normales, el monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme al invento se presenta en forma de

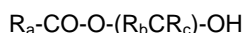
semihidrato, del cual a una temperatura de aproximadamente 130°C se evade agua. La Figura 2 reproduce el termoanálisis.

El presente invento se refiere también a los metabolitos del compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona de fórmula I, a profármacos de este compuesto o de estos metabolitos obtenidos mediante, por ejemplo, derivatización química o no química de toda la molécula o de uno o más grupos químicos en la molécula, y a su uso en un medicamento.

Por tanto, los metabolitos del compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona se pueden obtener mediante, por ejemplo, desesterificación de un grupo éster en la molécula. Esta desesterificación puede tener lugar *in vivo* por la acción de estererasas específicas o no específicas presentes en el cuerpo del paciente al que se administra el medicamento.

Los profármacos del compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o de sus metabolitos se pueden obtener mediante, por ejemplo, cualquier sustitución química de un grupo carboxi o amino presente en la molécula, o por sustitución del átomo N-1 del resto indolinona por un grupo que se puede disociar *in vivo*.

Por un grupo que se puede disociar *in vivo* y convertir *in vivo* en un grupo carboxi, se entiende por ejemplo un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol en el que el resto alcohólico denota preferiblemente un alcanoil C₁₋₆, un fenil- alcanoil C_{1,3}, un cicloalcanoil C₃₋₉, mientras que un cicloalcanoil C₅₋₈ se puede sustituir adicionalmente por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un cicloalcanoil C₅₋₈, en el que un grupo metileno se sustituye en la posición 3 ó 4 por un átomo de oxígeno o por un grupo imino sustituido opcionalmente por un grupo alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenil-alcoxi C₁₋₃-carbonilo o alquil C₁₋₆-carbonilo, y el resto cicloalcanoil se puede sustituir adicionalmente por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un cicloalquenoil C₄₋₇, un alquenoil C₃₋₅, un fenil-alquenoil C₃₋₅, un alquinoil C₃₋₅ o fenil-alquinoil C₃₋₅, con la condición de que no haya un enlace al átomo de oxígeno desde un átomo de carbono que soporta un enlace doble o triple, un cicloalquil C₃₋₈-alcanoil-C₁₋₃, un bicicloalcanoil con un total de 8 a 10 átomos de carbono que pueden estar sustituidos adicionalmente en el resto bicicloalquilo por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de fórmula



en la que

R_a se refiere a un grupo alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R_b se refiere a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un cicloalquilo C₅₋₇, o fenilo y

R_c se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

y por un grupo que se puede disociar *in vivo* a partir de un grupo amino o del átomo N-1 del resto indolinona, se entiende por ejemplo un grupo hidroxilo, un grupo acilo tal como el grupo benzoilo o piridinoilo, o un grupo alquil C₁₋₁₆-carbonilo, tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo o hexanoilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₆-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C₁₋₆-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un alquil C₁₋₃-sulfonil-alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₃-alcoxi-C₂₋₄-alcoxi-C₂₋₄-carbonilo o grupo R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO en el que

R_a se refiere a un grupo alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R_b se refiere a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un cicloalquilo C₅₋₇, o fenilo y

R_c se refiere a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o R_aCO-O-(R_bCR_c)-O en el que R_a a R_c son como se han definido anteriormente,

y adicionalmente el grupo ftalimido, mientras que los grupos éster mencionados previamente se pueden usar también como un grupo que se puede convertir *in vivo* en un grupo carboxi.

Los grupos de profármacos preferidos para un grupo carboxi incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo, o un grupo fenil-alcoxi C₁₋₃-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo y

para un grupo amino o el grupo N-1 del resto indolinona, un grupo alcoxi C₁₋₉-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxicarbonilo o n-noniloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C₁₋₃-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, un grupo fenilcarbonilo sustituido opcionalmente por un grupo alquilo C₁₋₃ tal como el grupo benzoilo o 4-etil-benzoilo, un grupo piridinoilo tal como el grupo nicotinoilo, un grupo alquil C₁₋₃-sulfonil-n-alcoxi C₂₋₃-carbonilo o alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₃-alcoxi C₁₋₄-carbonilo, tal como el grupo 2-metilsulfoniletoxicarbonilo o 2-(2-etoxi)-etoxicarbonilo.

Además, los restos alquilo y alcoxi saturados que contienen más de 2 átomos de carbono mencionados en las definiciones anteriores, así como los restos alcanilo y alquilo insaturado que contienen más de 3 átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados tales como el grupo isopropilo, tert-butilo, isobutilo, etc.

- 5 Para la síntesis química de los metabolitos y profármacos mencionados previamente, se hace referencia al documento WO 01/27081.

10 Estudios experimentales han demostrado que un metabolito del compuesto monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona es la 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carboxi-2-indolinona desesterificada. Se ha evaluado la actividad inhibidora in vitro de este metabolito sobre diferentes quinasas, usando ensayos de inhibición de quinasas estándar conocidos, así como un ensayo de inhibición de proliferación celular estándar conocido (inhibición de la proliferación de células endoteliales del cordón umbilical humano estimulada por el VEGF, el denominado "ensayo celular HUVEC"). Estos resultados experimentales han demostrado que este metabolito inhibe diferentes quinasas, tales como VEGFR-2, VEGFR-3, Her-2, FGFR-1, PDGFR-alfa o InsR, así como la proliferación de células estimuladas por VEGF HUVEC.

20 Además, los compuestos según el presente invento se puede administrar a un paciente que lo necesite en cualquier tipo de forma galénica tal como comprimidos, cápsulas o en una formulación líquida.

25 Una formulación farmacéutica especialmente adecuada para los compuestos según el presente invento son las cápsulas de gelatina blandas. Las cápsulas de gelatina blandas adecuadas para hacer cápsulas de medicamentos y el procedimiento para su preparación se describe, por ejemplo, en la patente británica nº 395546, la patente de EE.UU. nº 2.720.463, la patente de EE.UU. 2.870.062, la patente de EE.UU. nº 4.829.057, y en las siguientes publicaciones: ANON (Verpack-Rundsch., Vol 21, nº 1, Enero 1970, págs. 136-138), Lachman et al. (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Cap 13, publicado por Lea & Febiger, 1970), Ebert (Soft Gelatine Capsules: A Unique Dosage Form, reprint from Pharmaceutical Technology, Oct. 1977) y R.F. Jimerson (Soft Gelatine Capsule Update, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol. 12 (8 & 9), pag. 1133-1144, 1986).

30 Parte experimental

Los datos de la HPLC (cromatografía de líquidos de elevada resolución) indicados se midieron bajo los parámetros señalados a continuación:

35 Columna: Inertsil ODS-2, 5 µm x 4,0 mm; disolvente A: solución acuosa al 0,2% de KH₂PO₄, ajustada con lejía de sosa diluida a pH = 6,0; disolvente B: acetonitrilo; temperatura de la columna: 45°C; caudal: 1 ml/min; sistema de gradiente: en el espacio de 5 minutos desde 5% a 30% de disolvente B, después mantener durante 1 minuto al 30% de disolvente B y, a continuación, mantener durante 9 minutos al 55% de disolvente B y, después, mantener durante 4 minutos al 55% de B; concentración de la solución de muestra: 5 mg/mL en acetonitrilo/agua = 3 : 7; volumen de inyección: 3 µL; detección a 225 nm y, respectivamente, 210 nm.

Ejemplo 1

45 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

50 10,5 g (30,0 mmol) de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (para su preparación véase el documento WO 01/27081 citado al comienzo) y 8,60 g (33,0 mmol) de (N-[(4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil]-N-metil-p-fenilendiamina (para su preparación véase el documento WO 01/27081 citado al comienzo) se disuelven en 80 mL de dimetilformamida y se agitan durante 1 hora a 80°C. Después de enfriar, se añaden 6,50 mL de piperidina y se sigue agitando durante dos horas más. Se añade agua, el precipitado formado se filtra con succión y se lava después con un poco de agua. El residuo se suspende en 200 ml de metanol, se filtra con succión y se lava con agua fría y dietiléter. La sustancia se seca al vacío a 110°C.

55 Rendimiento:	12,4 g (77% del valor teórico),
Espectro IR:	1610, 1655, 1711 cm ⁻¹
T _{p.f.} =	253°C
Fórmula empírica:	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄
Espectro de masas ESI:	m/z = 540 [M+H] ⁺
60 Análisis elemental:	calculado: C 68,99 H 6,16 N 12,98
	hallado: C 68,32 H 6,29 N 12,85

Ejemplo 2

Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 605 g (1,12 mol) de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona se suspenden en 9 litros de metanol y se calientan a 50°C. Se añaden 183,7 g (1,121 mol) de una solución acuosa de ácido etanosulfónico al 70%. La solución que se forma se enfría a 40°C y se mezcla con 4,5 litros de *terc*-butilmetiléter. Al cabo de unos minutos comienza la cristalización. Para conseguir una
10 precipitación total, se sigue agitando durante 16 horas a la temperatura ambiente. Después de enfriar a 10°C se filtra con succión, se sigue lavando con 2 litros de *terc*-butilmetiléter y se seca al vacío a 40°C.

Rendimiento:	638 g (87,6% del valor teórico),
T _{p.f.} =	305 ± 5°C (DSC 10 K/min)
15 Pureza según la HPLC:	99,4%
Contenido en agua:	1,0 a 2,0% (KF)

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X de polvo de monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.

La Figura 2 muestra el termoanálisis y la determinación del punto de fusión (DSC) del monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona .
25

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.
- 10 2. Monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a la reivindicación 1, en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 305 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (determinado a través DSC; evaluación a través del pico máximo; tasa de calentamiento: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$).
- 15 3. Monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a la reivindicación 2, caracterizado porque en el diagrama por rayos X del polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 5,43 \text{ \AA}$, $5,08 \text{ \AA}$, $4,71 \text{ \AA}$, $4,50 \text{ \AA}$ y $4,43 \text{ \AA}$ con una intensidad superior al 40%.
- 20 4. Monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a la reivindicación 2, caracterizado por una celda unitaria determinada mediante mediciones difractométricas de polvo de rayos X, con las siguientes dimensiones:
- 25 $a = 16,332 \text{ \AA}$
 $b = 19,199 \text{ \AA}$
 $c = 11,503 \text{ \AA}$
 $\alpha = 95,27^{\circ}$
 $\beta = 90,13^{\circ}$
 $\gamma = 110,83^{\circ}$ y
 $V = 3354,4 \text{ \AA}^3$
- 30 5. Monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque se presenta en forma de semihidrato.
- 35 6. Composición farmacéutica que contiene la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes.
- 40 7. Un metabolito de la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, caracterizado porque este metabolito es el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carboxi-2-indolinona desesterificado.
- 45 8. Composición farmacéutica que contiene un metabolito conforme a la reivindicación 7, opcionalmente junto con una o más sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.
- 50 9. Utilización de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de la proliferación celular excesiva o anormal.
- 55 10. Utilización de un metabolito conforme a la reivindicación 7, para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de la proliferación celular excesiva o anormal.
11. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque, por un método no químico, la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, se incorpora en una o más sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.
12. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 8, caracterizado porque, por un método no químico, se incorpora un metabolito conforme a la reivindicación 7, en una o más sustancias de soporte y/o diluyentes inertes.

Figura 1: Difractograma de polvo de rayos X del monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazina-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonyl-2-indolinona.

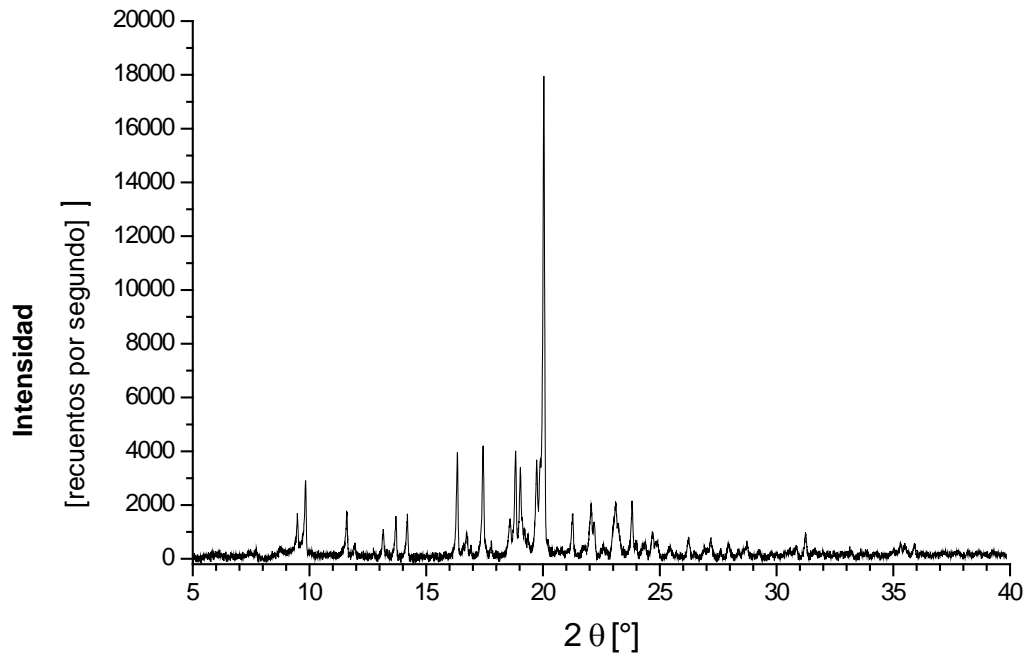


Figura 2: Termoanálisis y determinación del punto de fusión (DSC) del monoetanosulfonato cristalino de 3-Z-[1-(4-(N-((4- metil-piperazina-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.

