(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 392 030**

(51) Int. CI.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **10170798 .2**
(96) Fecha de presentación: **29.11.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2329821**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2011**

(54) Título: **Tratamiento de transtornos neovasculares oculares, tales como degeneración macular, estrías angioides, uveítis y edema macular**

(30) Prioridad:

29.11.2005 US 740478 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US

(72) Inventor/es:

BRIGANDI, RICHARD ANTHONY;
LEVICK, MARK y
MILLER, WILLIAM HENRY

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Tratamiento de trastornos neovasculares oculares, tales como degeneración macular, estrías angioides, uveítis y edema macular

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de trastornos neovasculares oculares en mamíferos. Los procedimientos comprenden la administración de derivados de pirimidina, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

La neovascularización, también denominada angiogénesis, es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos. La neovascularización se produce durante el desarrollo normal, y también juega un papel importante en la curación de heridas después de lesión a un tejido. Sin embargo, a la neovascularización se la ha implicado también como una causa importante de un cierto número de estados patológicos incluyendo, por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, ateroesclerosis, psoriasis, y enfermedades oculares.

Las enfermedades oculares asociadas con fugas vasculares y/o neovascularización son responsables de la inmensa mayoría de morbilidad y ceguera visual en países desarrollados (Campochiaro (2004), Expert. Opin. Biol. Ther., vol. 4, págs. 1395-402). Un ejemplo de un trastorno de este tipo es la retinopatía diabética, una complicación común en individuos con diabetes mellitus y la quinta causa principal de nuevas cegueras. Los más importantes contribuyentes al desarrollo de retinopatía diabética son la hiperglucemia e hipoxemia que conducen a un incremento de vasopermeabilidad, proliferación de células endoteliales, y neovascularización patológica (Chorostowska-Wynimko y otros, J. Physiol. Pharmacol. (2005), vol. 56, supl. 4, págs. 65-70). Estas anormalidades vasculares dan como resultados una fuga de fluido en la mácula, lo cual puede dar como resultado una pérdida de visón progresiva.

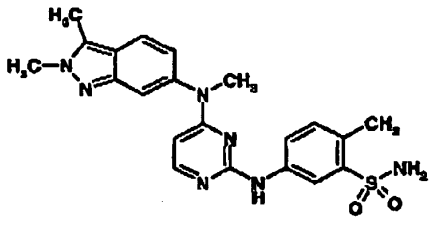
Otro trastorno ocular en el cual la neovascularización juega un papel es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la cual es la causa principal de pérdida visual severa en las personas mayores. La pérdida de visión por AMD se produce como resultado de la neovascularización coroidal (CNV). La neovascularización se origina a partir de los vasos sanguíneos coroidales y se desarrolla a través de la membrana de Bruch, usualmente en sitios múltiples, dentro del espacio epitelial pigmentado sub-retiniano y/o la retina (véase, por ejemplo, Campochiaro y otros (1999), Mol. Vis., vol. 5, pág. 34). La fuga y hemorragia a partir de estos nuevos vasos sanguíneos da como resultado la pérdida de visión.

Los trastornos oculares asociados con la neovascularización ocular son una causa principal de pérdida de visión y ceguera. De acuerdo con ello, existe una necesidad de nuevos procedimientos de tratamiento de trastornos neovasculares oculares.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos procedimientos para el tratamiento de trastornos neovasculares oculares. Los procedimientos comprenden la etapa de administración de derivados de pirimidina, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o sal o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares.

La invención abarca también el uso de un compuesto de fórmula (I), o sal o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para administración oral útil en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares.

Igualmente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares mediante administración oral.

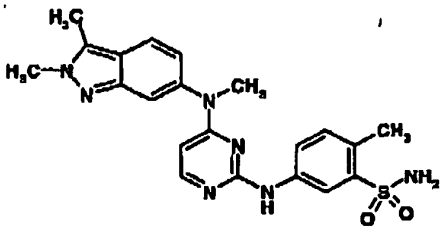
Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra el efecto del inhibidor del receptor VEGF descrito en el Ejemplo 1 en un modelo de regresión para neovascularización coroidal (CNV) en ratones. En este modelo de regresión, la CNV se indujo en ratones mediante quemaduras por láser sobre el polo posterior de la retina. Siete días después de la lesión inducida por láser, los ratones empezaron un régimen en el cual se les administró o bien vehículo solamente o bien 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida a las dosis indicadas. Siete días después de iniciado este régimen, se cuantificó el tamaño de las lesiones CNV. Los resultados se resumen gráficamente en la Figura 1. Para una información adicional, véase la sección Ejemplos. La **Figura 2** muestra el efecto del pre-tratamiento con el inhibidor del receptor VEGF descrito en el Ejemplo 1, el antagonista del receptor de vitronectina descrito en el Ejemplo 3, o una combinación de los mismos sobre la CNV inducida por lesión en ratones en un modelo de prevención para CNV. Los resultados se resumen gráficamente en la Figura 1. Para una información adicional, véase la sección Ejemplos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos procedimientos de tratamiento de trastornos neovasculares oculares en mamíferos. Los procedimientos comprenden la etapa de administración de derivados de pirimidina, y composiciones farmacéuticas que los contienen a un mamífero. De acuerdo con un aspecto, el compuesto a administrar es pazopabid ((5-({[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida) o una sal o solvato del mismo. Los autores de la presente invención han demostrado que ratones que fueron tratados con pazopanib después de una lesión inducida por láser a la retina muestran una disminución en el tamaño de las lesiones neovasculares coroidales resultantes cuando se comparan con ratones no tratados. Además, los autores de la presente invención muestran que ratones tratados con pazopanib, ácido (S)-3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-triflruoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acético o una combinación de estos compuestos antes de la lesión inducida por láser a la retina muestran una disminución en el tamaño de las lesiones neovasculares coroidales resultantes. De acuerdo con ello, los autores de la presente invención han demostrado que el pazopanib, ácido (S)-3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-triflruoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acético, y sus derivados, sales, y solvatos son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos con neovascularización en el ojo.

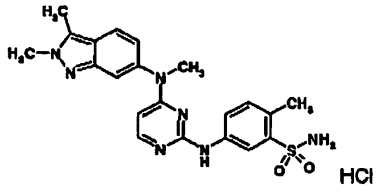
En un aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

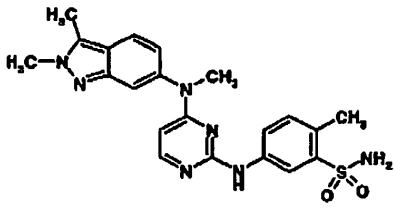
o sal o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares .

En una realización particular, la invención proporciona una formulación farmacéutica oral para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares, que comprende un compuesto de fórmula (I'):



(I').

En otra realización la invención abarca una formulación farmacéutica oral para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares, que comprende un compuesto de fórmula (I''):



HCl • H_2O (I").

En otro aspecto, la invención abarca el uso de un compuesto de fórmula (I), o sal o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares mediante administración oral.

Igualmente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares, mediante administración oral.

En algunas realizaciones de la invención, el trastorno neovascular ocular es un trastorno neovascular coroidal o un trastorno neovascular retiniano. En realizaciones particulares, el trastorno neovascular ocular está seleccionado entre degeneración macular relacionada con la edad exudativa, estrías angioides, uveítis, y edema macular.

El término “trastorno neovascular ocular” tal como se usa en la presente invención, significa un trastorno en el cual se generan nuevos vasos sanguíneos en el ojo de una manera patógena. Los trastornos neovasculares oculares que pueden tratarse de acuerdo con los procedimientos de la invención incluyen los caracterizados por la fuga vascular. Los trastornos neovasculares oculares pueden dar como resultado una pérdida parcial o total de visión. Los trastornos neovasculares a tratarse en los procedimientos de la invención pueden producirse en cualquier parte del ojo incluyendo, por ejemplo, la córnea, iris, retina, vítreo, y coroide.

El término “trastorno neovascular coroidal” tal como se usa en la presente invención, significa un trastorno caracterizado por una invasión de nuevos vasos sanguíneos a través de la membrana de Bruch, la capa más interna de la coroide.

El término “trastorno neovascular retiniano” tal como se usa en la presente invención, se refiere a un trastorno asociado con el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que se originan a partir de las venas retinianas y se extiende a lo largo de la superficie vítrea de la retina.

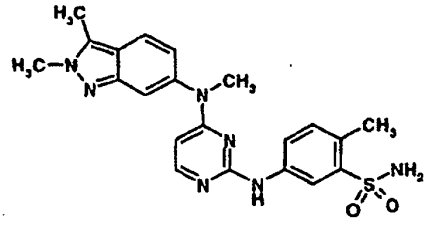
Los ejemplos no limitativos de trastornos vasculares oculares que pueden tratarse de acuerdo con los procedimientos de la invención incluyen degeneración macular relacionada con la edad (AMD) exudativa, estrías angioides, miopía patológica, síndrome de histoplasmosis ocular, roturas en la membrana de Bruch, edema macular (incluyendo edema macular diabético), sarcoidosis y uveítis. Los ejemplos adicionales de trastornos que pueden tratarse mediante los procedimientos descritos incluyen AMD atrófica, queratocono, síndrome de Sjogren, miopía, tumores oculares, rechazo de injerto corneal, lesión corneal, glaucoma neovascular, ulceración corneal, cicatrices corneales, vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía de premadurez, degeneración retiniana, glaucoma crónico, desprendimiento retiniano, y retinopatía drepanocitaria.

La invención proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos neovasculares oculares. Tal como se usa en la presente invención, “tratamiento” significa cualquier manera en la cual uno o más síntomas asociados con el trastorno son alterados de manera beneficiosa. De acuerdo con ello, el término incluye curación, prevención, o mejora de un síntoma o efecto secundario del trastorno o una disminución en la velocidad de avance del trastorno.

De acuerdo con la invención, el tratamiento de un trastorno vascular ocular puede obtenerse mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos al sujeto a tratar. Tal como se usa en la presente invención, el término “cantidad eficaz” significa la cantidad de un agente terapéutico que es suficiente para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas del trastorno.

Tal como se usa en la presente invención, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometria variable formado por un soluto (en la presente invención, compuestos de fórmula (I), (II), (111), o una sal de los mismos) y un disolvente. Dichos disolventes para el fin de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente aceptable farmacéuticamente. Los ejemplos de disolventes aceptables farmacéuticamente adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. En realizaciones particulares, el disolvente usado es agua.

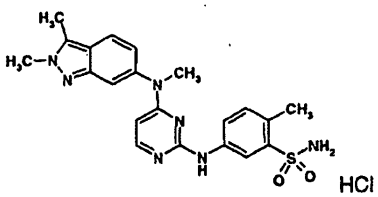
En una realización, los procedimientos de prevención o tratamiento de trastornos neovasculares oculares divulgados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de fórmula (I):



(I)

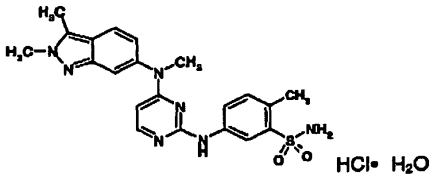
o una sal o solvato del mismo.

En cierta realización, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal hidrocloruro. En una realización particular, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal monohidrocloruro tal como se ilustra por la fórmula (I'). El sal monohidrocloruro del compuesto de fórmula (I') tiene el nombre químico de monohidrocloruro de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida.



(I')

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



(I'')

La base libre, sales y solvatos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de la Solicitud de Patente Internacional N.º PT/US01149367 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.º PT/US03/19211 presentada el 17 de Junio de 2003, y publicada como WO 03/106416 el 24 de Diciembre de 2003, o de acuerdo con los procedimientos proporcionados en la presente invención.

Típicamente, las sales de la presente invención son sales aceptables farmacéuticamente. Las sales abarcadas dentro del término "sales aceptables farmacéuticamente" 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 obtenidas de un nitrógeno sobre un substituyente en un compuesto de la presente invención. Las sales representativas incluyen las sales siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edelato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, gicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftanoato, 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, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, las cuales no son aceptables farmacéuticamente, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos usados en los procedimientos de la invención pueden administrarse solos, o pueden administrarse en una composición farmacéutica. De acuerdo con ello, la invención proporciona además el uso de composiciones farmacéuticas en los procedimientos de tratamiento de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de fórmula (I), y sales o solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes aceptables farmacéuticamente. El vehículo(s), diluyente(s), o excipiente(s) debe de ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 1 µg a 1 g, tal como 5 µg a 500 µg, 10 µg-250 µg, 0,5 mg a 700 mg, 2 mg a 350 mg, ó 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I),o sales o solvatos del mismo dependiendo del estado a tratar, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, las formulaciones de dosificaciones unitarias son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, tal como anteriormente se han citado en la presente invención, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El compuesto de fórmula (I), o sales o solvatos del mismo, puede administrarse por vía oral.

Los procedimientos de la presente invención pueden usarse también en combinación con otros procedimientos para el tratamiento de trastornos neovasculares oculares. En algunas realizaciones, los procedimientos de la invención abarcan una terapia de combinación en la cual un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo se administra conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de trastornos neovasculares oculares. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse en una terapia de combinación incluyen pegaptanib, ranibizumad, PKC412, nepafenac, y antagonistas del receptor de integrina (incluyendo agonistas del receptor de vitronectina). Véase, por ejemplo, Takahashi y otros, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., vol. 44, págs. 409-15, (2003); Campochiaro y otros, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., vol. 45, págs. 922-31, (2004); van Wijngaarden y otros, JAMA, vol. 293, págs. 1509-13, (2005); Patente de EE.UU. N.º 6.825,.188 de Callahan y otros, y Patente de EE.UU. No. 6.861.738 de Manley y otros; cada uno de los cuales se incorpora en la presente invención por referencia con fines de enseñanza de estos compuestos.

En el caso de usar una terapia de combinación, los agentes terapéuticos pueden administrarse conjuntamente o separadamente. Pueden usarse los mismos medios de administración para más de un agente terapéutico de la terapia de combinación; como alternativa, pueden administrarse por diferentes medios los diferentes agentes terapéuticos de la terapia de combinación. Cuando los agentes terapéuticos se administran separadamente, estos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, tanto en tiempos próximos como remotos. Las cantidades del compuesto de fórmula (I), y/o el otro agente o agentes activos farmacéuticamente y los intervalos de tiempo relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

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.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte aceptable farmacéuticamente no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos pueden prepararse pulverizando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico pulverizado de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Igualmente, pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Pueden hacerse cápsulas preparando una mezcla en polvo tal como se descrito anteriormente, y rellenando con ella vainas conformadas de gelatina. Antes de la operación de rellenado pueden agregarse a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietileno glicol sólido. Igualmente, puede agregarse un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Más aún, cuando se desea o es necesario, pueden incorporarse igualmente dentro de la mezcla aglomerantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, adulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma tragancanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietileno glicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos pueden formularse, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o amasado, adición de un lubricante y desintegrante y prensado en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente pulverizado, con un diluyente o base tal como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglomerante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, un retardante de la 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 puede granularse mediante humectación con un aglomerante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede

pasarse a través de la máquina de formar comprimidos y el resultado son trozos imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir el pegado a los moldes que forman los comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se prensa en comprimidos. Los compuestos de la presente invención pueden igualmente combinarse con vehículo inerte de libre fluidez y prensarse directamente en comprimidos sin pasar a través de las etapas de granulación o troceado. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento de sellado de shellac, un recubrimiento de azúcar o de material polimérico y un recubrimiento de pulimento de cera. A estos recubrimientos pueden agregarse colorantes para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

Pueden prepararse fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de manera tal que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, en tanto que los elixires pueden prepararse mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Igualmente, pueden agregarse solubilizadores y emulsificadores tales como alcoholes isoestearilo etoxilados y éteres de polioxi etileno sorbitol, conservantes, aditivo de aroma tal como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. Igualmente, la formulación puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los agentes para uso de acuerdo con la presente invención, pueden igualmente administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Las liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los agentes para uso de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse igualmente mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden igualmente acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilespartamida-fenol o polióxido de etileno-polilisina substituida con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para la lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas, pastillas y colutorios.

Se da por entendido por los expertos en la técnica que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

De acuerdo con los procedimientos de la invención, se administra a un mamífero un compuesto específico de fórmula (I). Típicamente, la cantidad de uno de los agentes administrados de la presente invención dependerá de un cierto número de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del mamífero, el estado preciso que requiere tratamiento, la severidad del estado, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración. Finalmente, la cantidad quedará a la discreción del médico o veterinario que lo esté atendiendo.

Típicamente, el compuesto de fórmula (I), o sal o solvato del mismo se administrará dentro del intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más usualmente dentro del intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. En realizaciones particulares, el compuesto se administra localmente (por ejemplo, al ojo) y la cantidad total de un compuesto administrado puede ser de 1 µg a 10 mg, tal como 5 µg a 500 µg, ó 10 µg-250 µg.

Ejemplos

Tal como se usan en la presente invención, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Generalmente, se usan abreviaturas de dos o tres letras normales para designar restos de aminoácidos, los cuales se supone que están en la configuración L, salvo que se indique lo contrario. Salvo que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las abreviaturas siguientes en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);

µl (microlitros);	kPa (kilopascales);
M (molar);	mM (milimolar);
N (normal);	Kg (kilogramo);
i.v. (intravenoso);	Hz (Herzios);
MHz (megaherzios);	mol (moles);
mmol (milimoles);	T.A. (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
p.fus. (punto de fusión);	TLC (cromatografía de capa fina);
T_r (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
DCM (diclorometano)	DCE (dicloroetano);
DMF (N,N-dimetilformamida);	HOAc (ácido acético);
TMSE (2-trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (*t* -butildimetilsililo);
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);	
THF (tetrahidrofurano);	DMSO (dimetilsulfóxido);
EtOAc (acetato de etilo);	DME (1,2-dimetoxietano);
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
FBS	suero bovino fetal
IMDM	medio de Dulbecco modificado de Iscove
PBS	solución salina tamponada con fosfato
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
tampón RIPA	*
T.A.	Temperatura ambiente

---

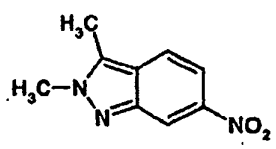
*NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, 0,25% (p/v) de desoxicolato, 1% de NP-40, ortovanadato sódico 5 mM, fluoruro sódico 2 mm, y un cóctel inhibidor de proteasa.

Salvo que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en ºC (grados Centígrados). Salvo que se indique lo contrario, todas las reacciones se han llevado a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente.

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

Ejemplo de producto intermedio 1

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



Procedimiento 1:

A una solución agitada de 18,5 g (0,11 mol) de 3-metil-6-nitro-1H-indazol en 350 ml de acetona, a temperatura ambiente, se agregaron 20 g (0,14 mol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Después de dejar en agitación la solución bajo argón durante 3 horas, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Al sólido resultante se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (600 ml) y una mezcla 4:1 de cloroformo-isopropanol (200 ml), la mezcla se agitó y las capas se separaron .La fase acuosa se lavó con cloroformo:isopropanol adicional (4x200 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4). La filtración y eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color tostado. El sólido se lavó con éter (200 ml), proporcionando 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol en forma de un sólido de color amarillo (15,85 g, 73%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 192 (M+H).

Procedimiento 2:

Se agregó ortoformiato de trimetilo (11 mmol, 1,17 g) a lo largo de un período de 2 minutos a una solución de trifluoruro etearato de boro (12,5 mmol, 1,77 g) en cloruro de metileno (2,0 ml) que habían sido enfriados a -30ºC. La mezcla se calentó a 0ºC durante 15 minutos y, a continuación, se enfrió a -70ºC. Se formó una suspensión de nitro indazol (10 mmol, 1,77 g) en cloruro de metileno (30 ml) y se agregó todo ello de una sola vez a la mezcla enfriada. La mezcla se agitó a -70ºC durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de 17 horas, la mezcla se volvió de color rojo y heterogénea. La mezcla de reacción se interrumpió con solución de bicarbonato sódico saturado (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se extrajeron con agua (30 ml). La capa de cloruro de metileno se destiló bajo presión reducida hasta que quedaron ~10 ml. Se agregó propanol (10 ml) y el resto del cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida, dando como resultado una suspensión de color amarillo. El producto se aisló mediante filtración, proporcionando 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (65%, 7 mmol, 1,25 g) en forma de un polvo de color amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 192 (M+H).

Procedimiento 3:

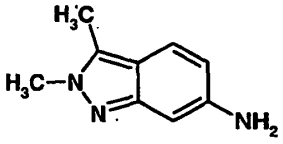
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se disolvió 3-metil-6-nitroindazol (7,27 mmol, 1,28 g) con agitación en DMSO (4,0 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (7,27 mmol, 0,73 g) para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión se trató con sulfato de dimetilo (21,1 mmol, 2,66 g). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 50ºC durante 72 horas. Después de 72 horas se obtuvo una suspensión de color amarillo espesa. La suspensión se enfrió y se trató lentamente con solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2x20 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se volvieron a extraer 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 bajo presión reducida. El sólido se aisló mediante filtración y el sólido de color amarillo se lavó con heptano (5 ml) y se secó al aire. El producto de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (70%, 0,97 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 192 (M+H).

Procedimiento 4:

Dentro de un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se introdujo 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 25ºC y se trató con DMSO (5 ml). Se agregó sulfato de dimetilo (6,7 g, 5,0 ml, 53,0 mmol) mediante una jeringuilla y la reacción se calentó a reflujo a un baño a 70ºC. Después de 7 horas, el análisis mediante HPLC mostró un 9% del material de partida. Al llegar a este punto se interrumpió la transformación y comenzó el agotamiento del material de partida. Se agregó solución de bicarbonato sódico saturado (35 ml) a la mezcla de reacción a T.A. Las capas se dejaron separar y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se lavaron con agua (2x25 ml). La capa de cloruro de metileno se destiló bajo presión reducida hasta que se eliminó la mitad del volumen. Se agregó propanol (25 ml) y se continuó la destilación bajo presión reducida hasta que se eliminó la totalidad del cloruro de metileno. Esto dio como resultado una suspensión de color amarillo, la cual se dejó agitar a 25ºC durante 1 hora. El producto se aisló mediante filtración y el sólido de color amarillo resultante se lavó con heptano (10 ml). Esto proporcionó 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (70%, 2,43 g) se en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 192 (M+H).

Ejemplo de producto intermedio 2

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



Procedimiento 1:

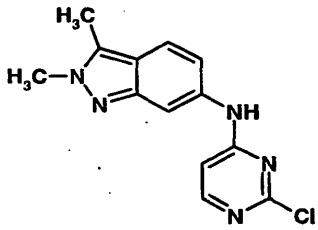
A una solución agitada de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (1,13 g) en 2-metoxietil éter (12 ml), a 0ºC, se agregó una solución de 4,48 g cloruro de estaño(II) en 8,9 ml de HCl concentrado, gota a gota, durante 5 minutos. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se dejó agitar durante un tiempo adicional de 30 minutos. Aproximadamente se agregaron 40 ml de éter dietílico a la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico, proporcionado un sólido de color amarillo (1,1 g, 95%), la sal HCl de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 162 (M+H).

Procedimiento 2:

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 litros se le incorporó una entrada y salida de nitrógeno y agitación mecánica. Se inició un flujo moderado de nitrógeno y el reactor se cargó con Pd al 10%/C (50% humedad de agua, 6,0 g). Se inició la agitación y el reactor se cargó con metanol (750 ml) y el producto del Ejemplo de producto intermedio 1 (50 g). Se disolvió formiato amónico (82,54 g) en agua (120 ml). La solución en agua de formiato amónico se agregó a la solución de reacción a una velocidad de adición tal que mantuvo la temperatura de reacción a, o entre, 25 y 30ºC. La reacción se dejó desarrollar a 25ºC. Después de 6 horas, se consideró que había acabado en base al análisis mediante HPLC. La mezcla se filtró y el catalizador se lavó con metanol (50 ml). Las capas de metanol se combinaron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3x250 ml). Las capas de cloruro de metileno se combinaron y el disolvente se eliminó bajo vacío para eliminar aproximadamente la mitad del disolvente. Se agregó heptano (400 ml) y se continuó la destilación en vacío hasta que aproximadamente quedaron 300 ml de suspensión del producto de reacción. El producto se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a 50ºC durante 4 horas, proporcionando 2,3-dimetil-6-amino-2H-indazol como la base libre. (40,76 g, 96,7%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 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). MS (ES+, m/z) 162 (M+H).

Ejemplo de producto intermedio 3

Preparación de N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina



Procedimiento 1

A una solución agitada del producto del Ejemplo de producto intermedio 2 (2,97 g, 0,015 mol) y $NaHCO_3$ (5,05 g, 0,06 mol) en THF (15 ml) y etanol (60 ml) se agregó 2,4-dicloropirimidina (6,70 g, 0,045 mol) a T.A. Después de agitar la reacción durante cuatro horas a 85ºC, la suspensión se enfrió a T.A., se filtró y se lavó intensamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo, proporcionando N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (89%, 3,84 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 274 (M+H).

Procedimiento 2

Un matraz de 3 bocas de 1 litro equipado con agitador mecánico accionado por aire, termómetro y entrada/salida de nitrógeno se cargó con una solución del producto del Ejemplo de producto intermedio 2 (32,89 g, 0,204 mol, 1,0 equiv.) en 425 ml (13 volúmenes) de EtOH/THF (4/1), bicarbonato sódico (51,42 g, 0,612 mol, 3,0 equiv.) y, a continuación, 2,4-dicloropirimidina (45,59 g, 0,306 mol, 1,5 equiv.). Los contenidos del matraz se calentaron a 75ºC y se mantuvieron a 74-76ºC durante 6-7 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante HPLC (<2% del producto del Ejemplo de producto intermedio 2). Los contenidos de la reacción se enfriaron a 20-25ºC durante 30 minutos, y se mantuvieron a 20-25ºC durante 30 minutos. A continuación, los contenidos de la reacción se enfriaron adicionalmente a 10-12ºC durante 30 minutos, y se mantuvieron a dicha temperatura durante un tiempo adicional de

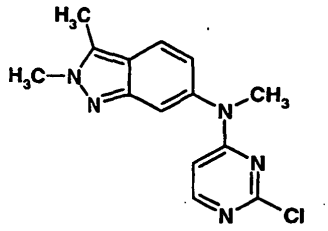
10 minutos. Los contenidos se filtraron y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2x100 ml, 3,0 volúmenes), y agua desionizada (514 ml, 15,6 volúmenes). A continuación, la torta del filtro se secó en una estufa de vacío a 35ºC durante una noche, proporcionando 44,75 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (80,1%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 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, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 274 (M+H).

Procedimiento 3

Un reactor encamisado de 2 litros se cargó con IMS (1000 ml), el producto del Ejemplo de producto intermedio 2 (100 g, 0,620 mol, 1 equiv.), bicarbonato sódico (107 g, 1,27 mol, 2,05 equiv.) y 2,4-dicloropirimidina (101 g, 0,682 mol, 1,1 equiv.). La solución se agitó y se calentó a reflujo con una temperatura de la camisa de 85ºc durante 8 horas. A continuación, la suspensión resultante se enfrió a 50ºC, y se agregó agua (500 ml) para mantener la temperatura entre 40 y 50ºC. A continuación, la reacción se agitó a una temperatura interna de 50ºC durante una hora y, a continuación, se enfrió a 20ºC. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (750x2 ml), seguido de con EtOAc (450x1 ml). Después de secado durante una noche, bajo vacío a 60ºC, proporcionó 135 g (80%) de N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina.

Ejemplo de producto intermedio 4

Preparación de N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina



Procedimiento 1

A una solución agitada del producto del Ejemplo de producto intermedio 3 (7,37 g) en DMF (50 ml) se agregó Cs_2CO_3 (7,44 g, 2 equiv.) y yodometano (1,84 ml, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió dentro de un baño de agua-hielo, y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó al aire, proporcionando N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanco (6,43 g, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 288 (M+H).

Procedimiento 2

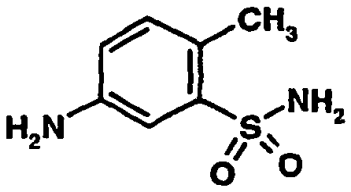
Un matraz de 3 bocas de 3 litros equipado con agitador mecánico impulsado por aire, termómetro, embudo de adición y entrada/salida de nitrógeno se cargó con DMF (272 ml, 5 volúmenes) y el producto del Ejemplo de producto intermedio 3 (54,4 g, 0,20 mol, 1,0 equiv.) con agitación. La mezcla de reacción se cargó además con carbonato de cesio (194,5 g, 0,60 mol, 3,0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 20-25ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25ºC durante 10 minutos. Se cargó yodometano (45,1 g, 0,32 mol, 1,6 equiv.) durante ~10 minutos mientras se mantenía la temperatura a 20-30ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ~ 30ºC (típicamente la reacción se completó en 1-2 horas). Se agregó H_2O desionizada (925 ml, 17 volúmenes) durante ~30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 25-40ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25ºC durante 40 minutos. El producto de reacción se aisló mediante filtración y, a continuación, y la torta del filtro se lavó con H_2O/DMF (6:1, 252 ml, 4,6 volúmenes). La torta húmeda se secó bajo vacío a 40-45ºC, aislándose N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina (51,7 g, 90,4%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 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). MS (ES+, m/z) 288 (M+H).

Procedimiento 3

Un reactor encamisado de 2 litros se cargó con DMF (383 ml), carbonato de dimetilo (192 ml), el producto del Ejemplo de producto intermedio 3 (115 g, 0,420 mol, 1 equiv.) y carbonato potásico (174 g, 1,26 mol, 3 equiv.). La suspensión se agitó y se calentó a reflujo con una temperatura de la camisa de 135ºc durante 6 horas. A continuación, la suspensión resultante se enfrió a 60ºC, y se agregó agua (1150 ml) lentamente manteniendo la temperatura de reacción entre 50 y 65ºC. A continuación, la reacción se enfrió a 20ºC y se agitó a una temperatura interna de 20ºC durante dos horas y, a continuación, se enfrió a 10ºC y se mantuvo durante una noche, después de lo cual se filtró. El sólido se lavó con agua (230x2 ml) a temperatura ambiente y se enjuagó con la mezcla IMS:agua (1:1) (230x1 ml). Después de secado durante una noche, bajo vacío a 60ºC, proporcionó 101 g (83%) de N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina.

Ejemplo de producto intermedio 5

Preparación de 5-amino-2-metibencenosulfonamida

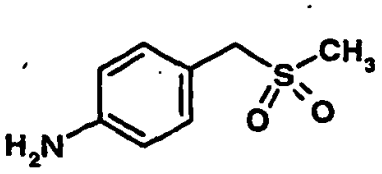


Procedimiento 1

A una solución agitada de 2-metil-5-nitrobencenosulfonamida (4,6 g, 0,021 mol) en 2-metoxietil éter (43 ml), a 0ºC, se agregó una solución de 16,1 g de cloruro de estaño(II) en 32 ml de HCl concentrado, gota a gota, durante 15 minutos. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se dejó agitar durante un tiempo adicional de 30 minutos. Se agregaron aproximadamente 130 ml de éter dietílico a la reacción. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se basificó con una solución de NaOH y $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto. La trituración del producto bruto con metanol proporcionó 2,4 g 5-amino-2-metilbencenosulfonamida pura en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,11-7,10 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,1 y 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 187 (M+H).

Ejemplo de producto intermedio 6

Preparación de 4-[(metilsulfonil)metil]anilina



Procedimiento 1

Se combinó bromuro de 4-nitrobencilo (40 g, 0,185 mol) y ácido metanosulfínico sódico (19,5 g, 1 equiv.) en etanol (460 ml, ~0,4 M). La mezcla se agitó y calentó a 80ºC bajo reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a T.A. y se filtró, recogiéndose sólido de color blanquecino. El sólido se lavó con EtOH dos veces y se secó al aire, proporcionando 37 g de metil 4-nitrobencil sulfona. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,96 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 216 (M+H).

Se combinó metil 4-nitrobencil sulfona (9,5 g, 0,044 mol) y Pd al 10%/C (0,95 g, 0,1 p/p) en acetato de etilo (220 ml, ~0,2 M). La mezcla se colocó bajo un agitador Parr con 276 kPa de hidrógeno. Después de ~3 horas, la mezcla de reacción se vertió dentro de MeOH/EtOAc al 50% (400 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y gel de sílice. El material de color negro de la parte superior del lecho se separó e introdujo en MeOH al 80%/EtOAc (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró nuevamente a través de un lecho de Celite y gel de sílice. El procedimiento se repitió un par de veces. Se combinaron todos los filtrados. Se evaporaron y se secaron. La trituración con EtOAc proporcionó 4-[(metilsulfonil)metil]anilina pura. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 186 (M+H).

Procedimiento 2

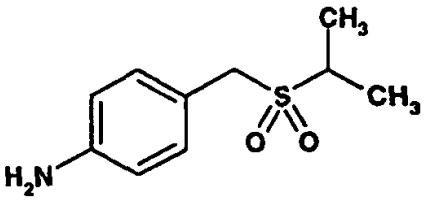
Se cargó un matraz de fondo redondo (1,0 l) equipado con varilla de agitación magnética y condensador de reflujo, con bromuro de 4-nitrobencilo (40 g, 0,185 mol, 1,0 equiv.), ácido metanosulfínico sódico (21,7 g, 0,213 mol, 1,15 equiv.) y etanol (400 ml, graduación 200, 10 vol.). La mezcla se agitó y calentó a 80ºC bajo reflujo durante 2 horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante HPLC rápida (la reacción se consideró completada cuando la HPLC indicó <0,5% de bromuro de 4-nitrobencilo). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró y la torta se lavó con etanol (40 ml). La torta húmeda (15 g, 46,2 mmol) se usó para la etapa siguiente de hidrogenación sin secado adicional.

Se cargó un matraz de hidrogenación de 500 ml con la torta húmeda anterior de metil 4-nitrobencil sulfona (15 g, 46,2 mmol, usada “tal cual”), Pd al 10%/C (0,1 g, 1% p/p) y etanol (120 ml, graduación 200) y agua (40 ml). La

atmósfera del reactor se cambió por hidrógeno (3 veces). El reactor se agitó bajo H_2 (448,5 kPa) a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50ºC durante dos horas. El progreso de la reacción se comprobó mediante HPLC (la reacción se consideró completada cuando la HPLC indicó <0,2% de metil 4-nitrobencil sulfona). La mezcla se calentó a 80ºC. La solución caliente se filtró a través de un lecho de Celite (2,0 g) y el lecho se enjuagó con EtOH (10 ml). El filtrado se transfirió dentro de un matraz de fondo redondo (500 ml) para cristalización. La suspensión se destiló bajo un vacío suave a 60ºC hasta que quedó un volumen de 60 ml. La suspensión se enfrió a 0ºC durante una hora. Los cristales se aislaron mediante filtración en vacío y el recipiente y los cristales se lavaron con etanol (10 ml). El producto se secó bajo un vacío suave a 50ºC hasta peso constante. Se obtuvo un sólido de color blanquecino (7,3 g). El rendimiento fue del 85% para las dos etapas combinadas con un 99% de pureza de producto mediante HPLC.

Ejemplo de producto intermedio 7

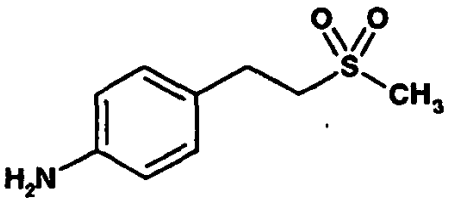
Preparación de 4-[(isopropilsulfonil)metil]fenilamina



A una solución de 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (3,0 g, 17,4 mmol) en etanol (50 ml) se agregó 2-tiopropiolato sódico (2,7 g, 17,4 mmol). Después de 12 horas, se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo remanente se diluyó con EtOAc y se filtró para eliminar las sales residuales. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto se continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el sulfuro se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (~70%) (6,6 g, 38,4 mmol) en porciones. La reacción se consideró completada mediante tlc y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo remanente se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M (2x100 ml). El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto se continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el residuo se diluyó con glima (8,0ml) y se agregó una solución de $SnCl_2$ (13,8 g, 69 mmol) en HCl (8,0 ml), gota a gota. La solución se dejó agitar durante 2 horas, considerándose la reducción completada mediante tlc. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O, lo cual dio como resultado la precipitación del producto en forma de la sal HCl. Los sólidos se recogieron y se lavaron con Et_2O (2x100 ml), proporcionando anilina pura (~2,4 g, 65%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6 + $NaHCO_3$) δ 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo de producto intermedio 8

Preparación de 4-[2-(metilsulfonil)etil]anilina

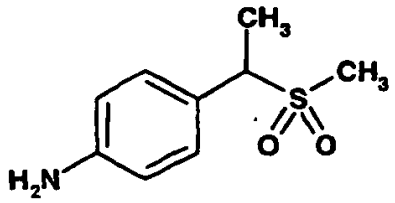


A una solución de 1-(bromoetil)-4-nitrobenceno (3,0 g, 13,0 mmol) en etanol (70 ml) se agregó tiometóxido sódico (1,0 g, 14,0 mmol). Después de 12 horas, se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo remanente se diluyó con EtOAc y se filtró para eliminar las sales residuales. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto se continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el sulfuro se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (~70%) (8,2 g, 48,8 mmol) en porciones. La reacción se consideró completada mediante tlc y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo remanente se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M (2x100 ml). El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto se continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el residuo se agregó a una suspensión de paladio sobre carbón (10% en moles) en EtOAc (50 ml) en un recipiente agitador Parr. A continuación, la reacción se trató bajo 3.943 kPa de gas hidrógeno. La solución se dejó agitar durante 2 horas, considerándose la reducción completada mediante tlc. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con EtOAc y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando un sólido bruto. La mezcla se recristalizó en EtOAc caliente, proporcionando anilina pura (~1,8 g, 69%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6 + $NaHCO_3$)

δ 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,09 (s ancho, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H).

Ejemplo de producto intermedio 9

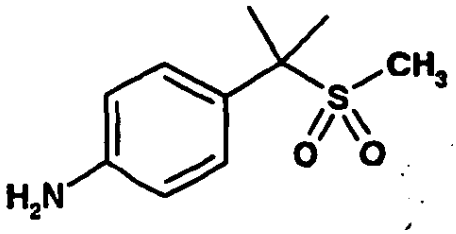
Preparación de 4-[1-(metilsulfonil)etil]anilina



A una solución de 4-nitrofenilcarbonol (3,0 g, 17,9 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 21,0 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml, 21,0 mmol), gota a gota. La reacción se consideró completada mediante tlc después de 1 hora y se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (100 ml) y se agregó tiometóxido sódico (1,5 g, 21,0 mmol) en porciones. Después de 12 horas, el disolvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo remanente se diluyó con EtOAc y se filtró para eliminar las sales residuales. El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto se continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el sulfuro se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (~70%) (10,8 g, 62 mmol) en porciones. La reacción se consideró completada mediante tlc y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo remanente se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M (2x100 ml). El disolvente se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó bajo presión reducida y el producto continuó tratando sin purificación adicional. A continuación, el residuo se agregó a una suspensión de paladio sobre carbón (10% en moles) en EtOAc (50 ml) en un recipiente agitador Parr. A continuación, la reacción se trató bajo 3.943 kPa de gas hidrógeno. La solución se dejó agitar durante 2 horas, considerándose la reducción completada mediante tlc. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y se lavó con EtOAc y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando un sólido bruto. La mezcla se recristalizó en EtOAc caliente, proporcionando anilina pura (~2,0 g, 57%). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6 + $NaHCO_3$) δ 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo de producto intermedio 10

Preparación de 4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]anilina



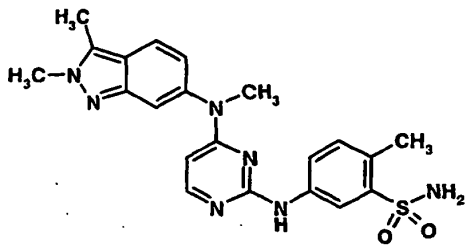
A una solución agitada de t-butóxido (5,76 g, 0,051 mol) en THF se agregó metil 4-nitrobencil sulfona (5 g, 0,023 mol) seguido de yodometano (2,89 ml, 0,046 mol). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 hora. Se agregaron t-butóxido (2,9 g) y yodometano (0,5 ml) adicionales. La mezcla se agitó a T.A. durante un tiempo adicional de 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El sólido se trituró con etanol, proporcionando 1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-4-nitrobenceno puro.

A una solución agitada de 1-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-4-nitrobenceno (3,32 g, 0,014 mol) en 2-metoxietil éter (70 ml), a 0ºC, se agregó una solución de 10,35 g de cloruro de estaño(II) en 20,5 ml de HCl concentrado, gota a gota, durante 15 minutos. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se dejó agitar durante un tiempo adicional de 30 minutos. Aproximadamente, se agregaron a la reacción 70 ml de éter dietílico. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se formó un precipitado, el cual se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron, proporcionando 4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]anilina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

Ejemplo 1: ***Preparación de pazopanib (5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]piri-midin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida) y sales y solvatos del mismo***

Ejemplo 1a

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



Procedimiento 1

A una solución del Ejemplo de producto intermedio 4 (200 mg, 0,695 mmol) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (129,4 mg, 0,695 mmol) en isopropanol (6 ml), se agregaron 4 gotas de HCl concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a T.A. y se diluyó con éter (6 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter. Se aisló la sal hidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6 + $NaHCO_3$) 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). MS (ES+, m/z) 438 (M+H).

Procedimiento 2

Un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con una varilla de agitación magnética, termómetro, condensador de reflujo y entrada/salida de nitrógeno se cargó con etanol (60 ml, 10 volúmenes), el producto del Ejemplo de producto intermedio 4 (6,00 g, 20,85 mol, 1,0 equiv.) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (4,00 g, 21,48 mmol, 1,03 equiv.) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 70ºC. Después de agitar la mezcla de reacción a 68-72ºC durante 3 horas, se cargó con HCl 4 M en dioxano (0,11 ml, 0,44 mmol, 0,02 equiv.) durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 68-72ºC hasta que <1,5% del área del producto de partida del Ejemplo de producto intermedio 4 permaneció mediante HPLC (Típicamente, esta reacción se completa en >8 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 20ºC durante aproximadamente 30 minutos y se agitó a 20-22ºC durante 40 minutos. A continuación, 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 bajo vacío a 45-50ºC. La sal hidrocloruro 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 en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6 + $NaHCO_3$) 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). MS (ES+, m/z) 438 (M+H).

Procedimiento 3

A una suspensión agitada del producto del Ejemplo de producto intermedio 4 (1,1 g, 3,8 mmol) en 14 ml de MeOH, se agregó 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,78 g, 4,2 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y, a continuación, se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (19 µl, 0,076 mmol), en una porción. Después de 4 horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 10 ml de MeOH y se secó en vacío, proporcionando 1,3 g (72%) de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metilamino]pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfona-mida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (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

A una suspensión agitada del producto del Ejemplo de producto intermedio 4 (1,1 g, 3,7 mmol) en 10 ml de THF, se agregó 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,70 g, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y, a continuación, se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (18 µl, 0,072 mmol), en una porción. Después de 5 horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 16 ml de THF y se secó al aire, proporcionando 1,6 g (92%) de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro.

Procedimiento 5

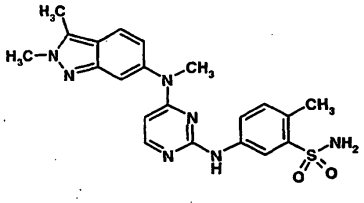
A una suspensión agitada del producto del Ejemplo de producto intermedio 4 (1,0 g, 3,6 mmol) en 10 ml de CH_3CN, se agregó 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (0,70 g, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y, a continuación, se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (18 µl, 0,076 mmol), en una porción. Después de 20 horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con 10 ml de CH_3CN y se secó al aire, proporcionando 1,3 g (73%) de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfo-namida en forma de un sólido de color blanquecino.

Procedimiento 6

Un reactor encamisado de 2 litros se cargó con MeOH (1005 ml), el producto del Ejemplo de producto intermedio 4 (84 g, 0,292 mol, 1 equiv.) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (60 g, 0,320 mol, 1,1 equiv.). La solución se agitó y se calentó a 50ºC y se agregó HCl 4 M en dioxano (1,46 ml, 2% en moles), A continuación, la solución se agitó y calentó a reflujo con una temperatura de la camisa de 85ºC durante 10 horas. A continuación, la suspensión resultante se enfrió a 20-25ºC y se filtró. El sólido filtrado se lavó con acetonitrilo (293x2 ml) a temperatura ambiente. Después de secado durante una noche, bajo vacío a 60ºC, proporcionó 116 g (81%) de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida.

Ejemplo 1b

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

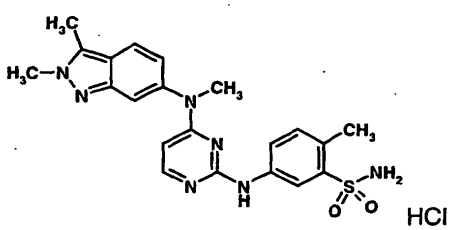


HCl • H_2O (I'')

A un matraz de fondo redondo, se agregaron 2,6 g de la sal monohidrocloruro del Ejemplo 1a, Procedimiento 1, en cualquier forma. A continuación, se agregaron 39 ml de isopropanol (15 volúmenes). La mezcla se calentó a 75ºC en un baño de aceite y, a continuación, se agregaron 14 ml de HCl acuoso 0,05 N (5,4 volúmenes). La solución transparente se enfrió a 65ºC y, a continuación, se sembró con el monohidrato de la sal monohidrocloruro del Ejemplo 1, Procedimiento 1 (0,05-0,1% en peso). La solución turbia se agitó a 65ºC durante 60 minutos y, a continuación, se enfrió a 0ºC a una velocidad de ~0,25-0,5ºC/minuto. El sólido de color blanco resultante se filtró y se secó hasta peso constante bajo vacío a T.A., proporcionando 85% de rendimiento de monohidrato de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metil-amino]-2-pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida.

Ejemplo 1c

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



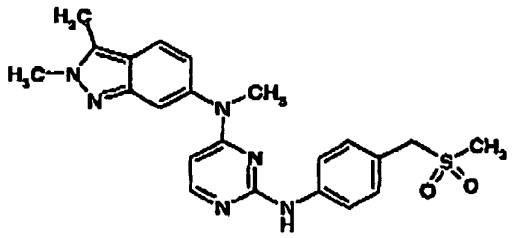
HCl

Un reactor encamisado de 1 litro se cargó con acetonitrilo (563 ml), agua (188 ml) y la sal monohidrocloruro del Ejemplo 1, Procedimiento 6 (50 g, 0,105 mol). La solución se agitó y calentó a la temperatura de la camisa a 85ºC, obteniéndose una solución transparente. A continuación, la solución se enfrió a 45ºC y se mantuvo durante 90 minutos para provocar la cristalización del hidrato. Después de mantenerla durante 90 minutos, la solución se enfrió a 0ºC, se mantuvo durante una hora y, a continuación, se filtró a través de un filtro-secador. A continuación, los sólidos filtrados se lavaron con acetonitrilo (200x1 ml) a 0ºC. Los sólidos se soplaron con nitrógeno en el filtro-

secador a 25ºC hasta que la LOD fue menor del 25%. Se agregó acetonitrilo (300 ml) a los sólidos en el filtro-secador y se agitaron a 60ºC durante al menos 8 horas o hasta que se completó la conversión de la forma (no quedaba monohidrato residual) tal como se observó mediante DATR, formándose anhidrato de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida. Los contenidos del filtro-secador se enfriaron a ~30ºC, y el filtrado se separó usando presión de nitrógeno. La torta del filtro se sopló con nitrógeno a -60ºC bajo vacío hasta que la LOD fue menor del 0,5%. Los contenidos se enfriaron a 20ºC, proporcionando 37,5 g (75%) de anhidrato de monohidrocloruro de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-8-il)metilamino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonami-da.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

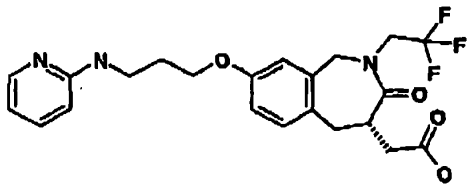
Preparación de N^4-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N^4-metil-N^2-{4-[(metilsulfanil)metil]fenil}-pirimidino-2,4-diamina



El Ejemplo 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento general establecido anteriormente en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo del producto intermedio 4 y la anilina apropiada. Las anilinas apropiadas se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos de productos intermedios 5-10. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_5 + $NaHCO_3$) δ 9,37 (s ancho, 1H), 7,88 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 437 (M+H), 435 (M+H).

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

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



Preparación 1

Preparación de (±)-8-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

a) 3-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]metil-4-bromoanisol

Se agregó metilamina acuosa al 40% (49 ml, 563 mmol) rápidamente a una solución de 4-bromo-3-bromometilanisol (15,75 g, 56,29 mmol) en THF (280 ml) a T.A. Después de 2,5 horas, la reacción se concentró, y el residuo se repartió entre Et_2O (560 ml) y NaOH 1,0 N (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró hasta un aceite de color amarillo: TLC (MeOH al 5%/$CHCl_3$) R_f 0,32. El aceite se disolvió en $CHCl_3$ (280 ml), y se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (1,29 g, 56,29 mmol). La reacción se agitó a T.A. durante 45 minutos y, a continuación, se concentró. La cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 5%/tolueno) proporcionó el compuesto del epígrafe (16,81 g, 90%) en forma de un aceite de color amarillo claro: TLC (EtOAc al 5%/tolueno) R_f 0,43; RMN ^{1}H (400, $CDCl_3$) mezcla de rotámeros; δ 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 4,40-4,55 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,81-2,97 (m, 3H), 1,37-1,60 (m, 9H). MS (ES) m/e 352/354 $(M+Na)^+$.

b) (±)-3-carbometoxi-4-[2-[N-terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]metil-4-metoxifenil]butanoato de metilo

Una solución de 3-[N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]metil-4-bromoanisol (4,95 g, 15 mmol), itaconato de dimetilo (3,08 g, 19,5 mmol), acetato de paladio (168 mg, 0,75 mmol), tri-o-tolilfosfina (457 mg, 1,5 mol) y diisopropiletilamina (5,2 ml, 30 mmol) en propionitrilo (75 ml) se calentó a reflujo durante 45 minutos y, a continuación, se concentró sobre un rotavapor. El residuo se diluyó con Et_2O (150 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite® para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se concentró y el residuo se volvió a concentrar a partir de xilenos. La cromatografía

sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc al 20%/hexanos y, a continuación, EtOAc/hexanos al 1:1) eliminó la fosfina y los materiales de la línea basal; todos los otros materiales con R_f 0,40-0.70 se recolectaron conjuntamente y se concentraron, proporcionando un aceite de color amarillo, turbio: TLC (EtOAc al 30%/hexanos) R_f 0,41 (producto principal).

El aceite se disolvió en MeOH (75 ml), y se agregó cuidadosamente Pd al 10%/C. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (345 kPa) durante 2,5 horas y, a continuación, se filtró a través de Celite®, para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró y el residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción. Después de otras 2,5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite®, para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite de color amarillo claro. Este se volvió a concentrar a partir de $CHCl_3$/hexanos y, a continuación, se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc al 20%/hexanos y, a continuación, EtOAc/hexanos al 1:1), proporcionado el compuesto del epígrafe (4,53 g, 74%) en forma de un aceite de color amarillo claro: TLC (EtOAc al 30%/tolueno) R_f 0,46; RMN ^{1}H (400, $CDCl_3$) mezcla de rotámeros; δ 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 4,46 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,62-3,12 (m, 7H), 2,35-2,50 (m, 1H), 1,47 (s ancho, 9H). MS (ES) m/e 432 $(M+Na)^+$.

c) (±)-3-carbometoxi-4-[2-(metilamino)metil-4-metoxifenil]butanoato de metilo

Se agregó TFA (55 ml) de una sola vez a una solución de (±)-3-carbometoxi-4-[2-[N-terc-butoxicarbonil)-N-metilamino]metil-4-metoxifenil]butanoato de metilo (4,53 g, 110,06 mmol) en CH_2Cl_2 (55 ml) anhidro a 0ºC, y la reacción se calentó a T.A. Después de 1 hora, la reacción se concentró, y el residuo se volvió a concentrar a partir de tolueno (2x100 ml), proporcionando el compuesto del epígrafe (11,06 mmol, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo claro: MS (ES) m/e 310 $(M+H)^+$.

d) (±)-8-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

Una solución de (±)-3-carbometoxi-4-[2-(metilamino)metil-4-metoxifenil]butanoato de metilo (11,06 mmol) y diisopropiletilamina (5,8 ml, 33,18 mmol) en tolueno (110 ml) se calentó a reflujo durante 25 horas, se agitó a T.A. durante 4 días y, a continuación, se calentó a reflujo durante otras 24 horas. La concentración y cromatografía de gel de sílice (MeOH al 5% en EtOAC/$CHCl_3$ al 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (2,88 g, 94%) en forma de un sólido de color amarillo claro: TLC (MeOH al 5% en EtOAc/$CHCl_3$ al 1:1) R_f 0,63; RMN ^{1}H (250, $CDCl_3$) δ 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,50-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,73-3,16 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,41 (dd, J = 16,7, 5,4 Hz, 1H); MS (ES) m/e 300 $(M+Na)^+$, 278 $(M+H)^+$.

e) (±)-8-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

Se agregó cloruro de aluminio anhidro (1,35 g, 10,15 mmol) de una sola vez a una solución de (±)-8-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo (562 mg, 2,03 mmol) y etanotiol (0,75 ml, 10,15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) a 0ºC bajo argón. La mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 4,5 horas y, a continuación, se volvió a enfriar a 0ºC. Se agregó H_2O (20 ml) enfriada con hielo, y la mezcla se agitó vivamente durante 5 minutos y, a continuación, se extrajo con $CHCl_3$ (3x20 ml). Las capas de $CHCl_3$ combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, proporcionando un residuo. La capa acuosa se filtró por succión para recoger un precipitado sólido. Este precipitado y el residuo procedente de la capa de $CHCl_3$ se combinaron en MeOH/$CHCl_3$ 1:1, y la solución se concentró, proporcionando un sólido de color blanquecino. Este se trituró con MeOH caliente, y la mezcla se dejó enfriar a T.A. El sólido se recogió mediante filtración por succión y se lavó secuencialmente con MeOH frío y Et_2O. El secado en alto vacío a 40ºC proporcionó el compuesto del epígrafe (467,9 mg, 88%) en forma de un sólido incoloro: TLC (MeOH al 5%/$CHCl_3$) R_f 0,17; RMN ^{1}H (250, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 5,16 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,60-3,85 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,30-3,00 (m, 4H), 2,86 (s, 3H); MS (ES) m/e 286 $(M+Na)^+$, 264 $(M+H)^+$.

Preparación 2

Separación mediante HPLC de los enantiómeros de (±)-8-hidroxi-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

a) (R)-(+)-8-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo y (S)-(-)-8-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

Se volvió a disolver (±)-8-hidroxi--3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo en sus enantiómeros mediante HPLC quiral usando las condiciones siguientes: columna Diacel Chiralpak AS® (21,2x250 mm), fase móvil de EtOH, velocidad de flujo 7 ml/min, detección ultravioleta a 254 nm, inyección 70 mg; t_R para (R)-(+)-8-hidroxi--3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo = 21,5 min; t_R para (S)-(-)-8-hidroxi--3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo = 39,1 min.

Preparación 3

Preparación de ácido (S)-3-oxo-8-[3-piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acético

a) (S)-3-oxo-8-[3-(1-oxopiridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo

A una solución agitada de (S)-8-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo (19,5g, 57,4 mmol) en THF (400 ml) seco y DMF (200 ml) seco bajo argón, se agregó N-óxido de 2-(3-hidroxipropilamino)piridina (11,6 g, 69 mmol) y trifenifosfina (18,0 g, 69 mml). Después de disolverse completamente todos los sólidos (~30 minutos), la reacción se enfrió a 0ºC en un baño de hielo y se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (14,3 ml, 69 mmol) mediante una jeringuilla. La reacción se dejó calentar lentamente hasta T.A. y se agitó durante 18 horas. La concentración y cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CHCl_3$/EtOAc/EtOH 8:2:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (20,83 g, 75%) en forma de una espuma sólida. Puede obtenerse una cantidad adicional de 5,73 g del producto reciclando el material de partida recuperado a partir de la reacción anterior, proporcionando un total de 26,56 (96%) del compuesto del epígrafe: MS (ES) m/e 482,2 $(M+H)^+$; RMN ^1H (400, DMSO-d_6) δ 8,09 (dd, J = 6,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,59 (t, 1H), 5,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,28-4,14 (m, 2H), 4,16 (d, J =16,5 Hz, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40 (dd, 2H), 3,01(dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,02 (ddd, 2H).

b) (S)-3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-ben-zazepino-4-acetato de metilo

A una solución agitada de (S)-3-oxo-8-[3-(1-oxopiridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo (26,56 g, 55 mmol) en isopropanol (500 ml) se agregó paladio al 10% sobre carbón activado (8 g, 7,5 mmol, re-humedecido cuidadosamente en isopropanol bajo argón) y ciclohexeno (55,7 ml, 550 mml). A continuación, la reacción se calentó a reflujo bajo argón en un baño de aceite fijado a 90ºC. Después de 6 horas, se agregó una cantidad adicional de paladio al 10% sobre carbón activado (8 g, 7,5 mmol, re-humedecido cuidadosamente en isopropanol bajo argón) y ciclohexeno (55,7 ml, 550 mml). Después de un tiempo adicional de 18 horas, la reacción se filtró en caliente a través de Celite®, y el lecho del filtro se lavó con MeOH/$CHCl_3$ 1:1 (400 ml). El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH 95:5) proporcionado el compuesto del epígrafe (19,50 g, 76%) en forma de una espuma pegajosa de color blanco: TLC (sílice, MeOH al 5% en $CHCl_3$) R_f 0,52; MS (ES) m/e 466,3 $(M+H)^+$; RMN ^1H (400, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H),7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,54 (t, 1H), 6,46 (m, 2H), 5,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 4,17 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,01 (dd, H), 2,72 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,96 (ddd, 2H).

c) Acido (S)-3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acético

A una solución agitada de (S)-3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepino-4-acetato de metilo (19,50 g, 42 mmol) en dioxano (150 ml) se agregó NaOH 1N acuoso (75 ml, 75 mmol). La reacción turbia se agitó a T.A. durante 2 horas y, a continuación, la solución homogénea resultante se neutralizó con HCl 1 N acuoso (75 ml, 75 mmol). La solución se concentró hasta casi sequedad mediante evaporación rotatoria para separar por precipitación el producto. El sobrenadante se separó por decantación y el sólido gomoso remanente se redisolvió en metanol. A continuación, la solución transparente se volvió a concentrar mediante evaporación rotatoria. El sólido remanente se trituró con un pequeño volumen de agua, se filtró y se secó bajo vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (16,38 g, 86%) en forma de un polvo de color blanco: HPLC (Hamilton PRP-1®, CH_3CN al 25%/H_2O conteniendo TFA al 0,1%) k' = 3,1; $[\alpha]_D$ -112,3ºs(c, 1,0, MeOH); MS (ES) m/e 452,3 $(M+H)^+$; RMN ^1H (400, DMSO-d_6) δ 7,95 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,27-4,13 (m, 2H), 4,15 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,96 (ddd, 2H). Análisis calculado para $C_{22}H_{24}F_3N_3O_4$: C, 58,53; H, 5,36; N, 9,31. Encontrado: C, 58,37; H, 5,42; N, 9,20.

Datos biológicos: Efecto de los compuestos descritos en los Ejemplos 1 y 3 sobre la neovascularización coroidal (CNV) en un modelo de ratón para CNV

Los ratones en los ejemplos siguientes se trataron de acuerdo con la declaración ARVO para el Uso de Animales en Investigación Oftálmica y de Visión.

Ejemplo 4: Modelo de regresión para CNV

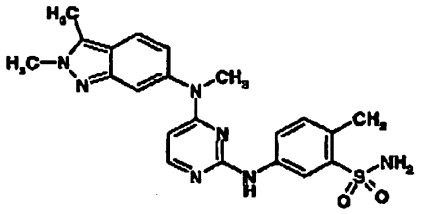
Los ratones se anestesiaron y las pupilas se dilataron. Se produjeron en las retinas quemaduras de fotocoagulación por láser de kriptón. La administración del compuesto descrito en el Ejemplo 1 se inició siete días después de la lesión inducida por láser. Se administraron dosis orales de o bien el vehículo solamente o bien de vehículo conteniendo el compuesto de fórmula (I) (designado como VEGF R en la Figura 1) a una dosis de ó 4 mg/kg, 20 mg/kg, ó 100 mg/kg, dos veces al día, durante siete días. Después de siete días de tratamiento, los ratones se perfundieron con dextrano marcado con fluoresceína, y se cuantificó el área de neovascularización coroidal. El pazopanib disminuyó el área de CNV de una manera específica de la dosis. Véase Figura 1.

Ejemplo 5: Modelo de prevención para CNV

En este experimento, se administró el compuesto descrito en el Ejemplo 1 (designado como VEGF R en la Figura 2), el Ejemplo 3 (designado como vitronectina en la Figura 2), o una combinación de los compuestos descritos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo (designado como “ambos” en la Figura 2) a cada ratón comenzando un día antes llevar a cabo el quemado de la retina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4. Los compuestos se administraron oralmente dos veces al día a una dosificación de 100 mg/kg para el compuesto del Ejemplo 1 o de 45 mg/kg para el compuesto del Ejemplo 3. Catorce días después del quemado de la retina, se cuantificó el área de CNV tal como se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 2.

REIVINDICACIONES

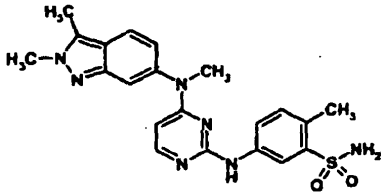
1. Una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o sal o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares .

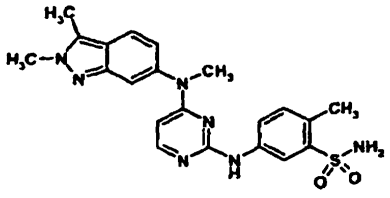
2. Una formulación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es el compuesto de fórmula (I'):



HCl

(I').

3. Una formulación oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que dicho compuesto es el compuesto de fórmula (I''):



HCl • H_2O (I'').

4. Una formulación oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 para administración conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de trastornos neovasculares.

5. Una formulación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales es pegaptanib y/o ranibizumab.

6. Una formulación oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 4-5, en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran separadamente.

7. Una formulación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran por medios diferentes.

8. Una formulación oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en el que el trastorno neovascular ocular es un trastorno neovascular coroidal o un trastorno neovascular retiniano.

9. Una formulación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el trastorno neovascular ocular es degeneración macular relacionada con la edad (AMD) exudativa, estrías angioides, miopía patológica, síndrome de histoplasmosis ocular, roturas en la membrana de Bruch, edema macular (incluyendo edema macular diabético), sarcoidosis, uveítis, AMD atrófica, queratocono, síndrome de Sjogren, miopía, tumores oculares, rechazo de injerto corneal, lesión corneal, glaucoma neovascular, ulceración corneal, cicatrices corneales, vitreoretinopatía proliferativa, retinopatía de prematurez, degeneración retiniana, glaucoma crónico, desprendimiento retiniano, y retinopatía drepanocitaria.

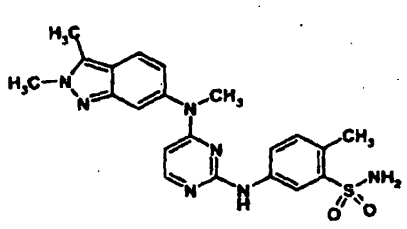
10. Una formulación oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el trastorno neovascular ocular es degeneración macular relacionada con la edad (AMD) exudativa.

11. Una formulación oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la prevención de trastornos neovasculares oculares.

12. Una formulación oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la curación de trastornos neovasculares oculares.

13. Una formulación oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la disminución de la velocidad de avance del trastorno.

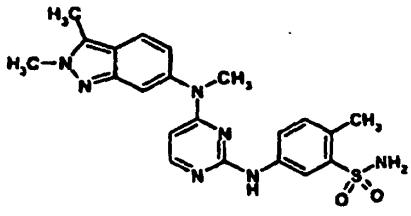
14. Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o sal o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para la administración oral para el tratamiento de trastornos neovasculares oculares.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



(I)

para su uso en el tratamiento de trastornos neovasculares oculares mediante administración oral.

FIGURA 1

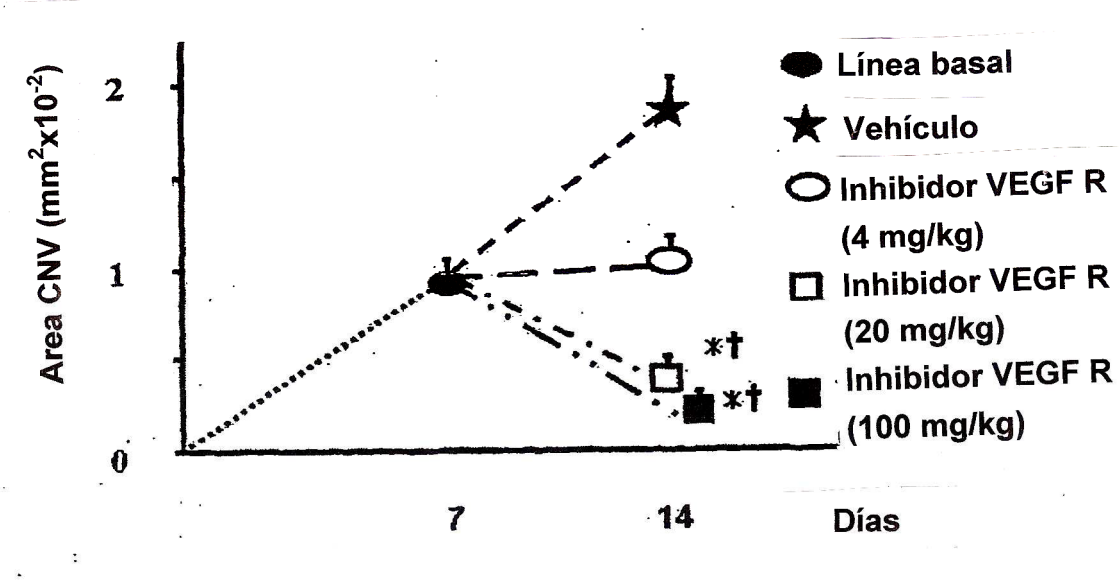
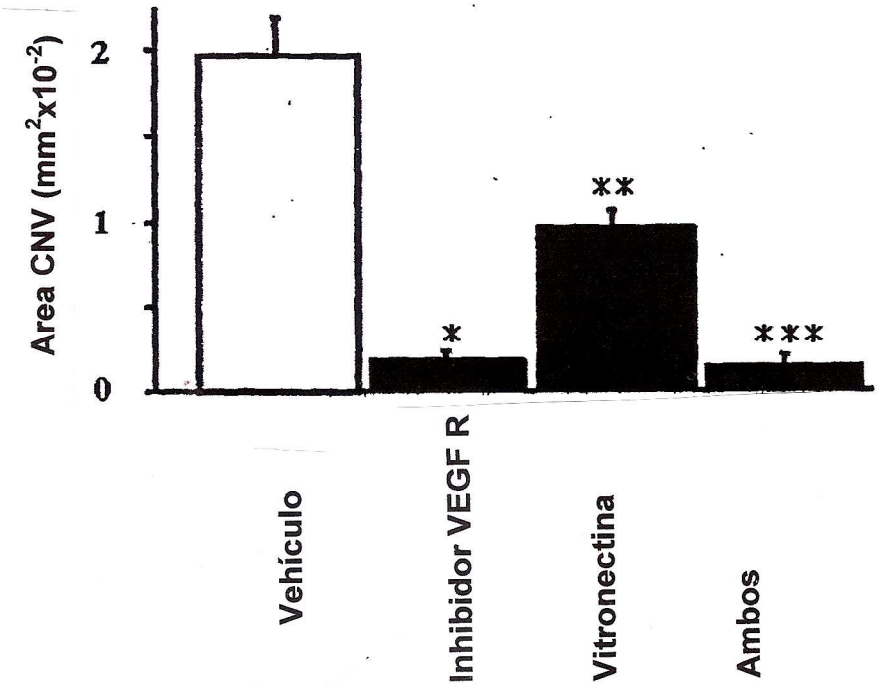

Area CNV (mm^2x10^{-2})
2
1
0
7
14
Días
*†
*†
Línea basal
Vehículo
Inhibidor VEGF R (4 mg/kg)
Inhibidor VEGF R (20 mg/kg)
Inhibidor VEGF R (100 mg/kg)

FIGURA 2


Area CNV (mm^{2}x10^{-2})
2
1
0
*
**
***
Vehículo
Inhibidor VEGF R
Vitronectina
Ambos