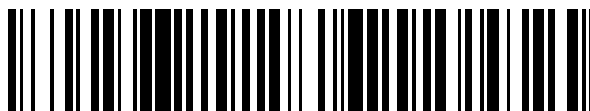


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 746**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** **E 06840192 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 1968948**

54 Título: **Nueva sal hidrogenosulfato**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 752781 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.09.2013

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US y
ASTRAZENECA AB (50.0%)

72 Inventor/es:

SQUIRE, CHRISTOPHER JOHN;
DEMATTEI, JOHN;
ROBERTS, RONALD JOHN;
CHUANG, TSUNG-HSUN;
SHARMA-SINGH, GORKHN;
PERVEZ, MOHAMMED;
FORD, JAMES GAIR;
STOREY, RICHARD ANTHONY y
DICKINSON, PAUL ALFRED

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 421 746 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

Nueva sal hidrogenosulfato.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una nueva sal y, más particularmente, a una nueva sal de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (denominado de aquí en adelante "Compuesto 1"), que es un inhibidor de MEK útil en el tratamiento y/o la profilaxis de estados morbosos proliferantes, tal como cáncer, en un mamífero. Más específicamente, la presente invención se refiere a una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 y a procedimientos para la preparación de dicha sal. Se proporcionan también composiciones farmacéuticas que contienen una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 y el uso de la sal en la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de estados morbosos proliferantes, tal como cáncer, en un ser humano o animal, y métodos para tratar estados morbosos proliferantes, tal como cáncer, en un mamífero, administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1.

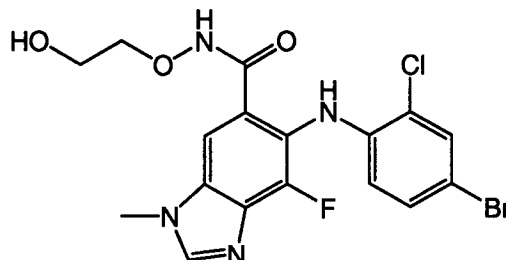
Descripción del estado de la técnica

- 15 La señalización celular por medio de receptores de factores de crecimiento y de las proteínas quinasas es un importante regulador del crecimiento, proliferación y diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, por medio de la activación de los receptores (es decir, PDGF o EGF y otros), activan las vías MAP quinasas. Una de las vías MAP quinasas más importante y mejor comprendida implicada en el crecimiento celular normal y no controlado es la vía Ras/Raf quinasa. La proteína Ras unida a GTP activa da como resultado la activación y fosforilación indirecta de la Raf quinasa. A continuación la Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology*, 2001, **332**:417-431). La MEK activada fosforila a continuación sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinasas ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK tiene lugar en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, **332**:417-431). La ERK fosforilada se dimeriza y a continuación se traslada al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell* 1998, **93**:605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en diversas funciones celulares importantes, incluyendo aunque sin limitación el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación del DNA, el ensamblaje y la traslocación de los nucleosomas y el procesamiento y la traducción del mRNA (Ahn et al., *Molecular Cell*, 2000, **6**:1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, **74**: 49-139).

- En las enfermedades proliferantes, las mutaciones genéticas y/o la sobre-expresión de los receptores de factores de crecimiento, de las proteínas de señalización aguas abajo o de las proteínas quinasas implicadas en la vía de ERK quinasas conducen a la proliferación celular incontrolada y, finalmente, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta vía debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unida a GTP activada, dando de nuevo como resultado la activación de la vía MAP quinasas. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50% de los cánceres de colon y en más del 90% de los cánceres pancreáticos, así como en otros muchos tipos de cánceres (Kohl et al., *Science*, 1993, **260**:1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones en bRaf en más del 60% de melanomas malignos (Davies, H., et al., *Nature* 2002, **417**:949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP quinasas constitutivamente activa. Estudios de muestras y líneas celulares de tumores primarios han mostrado también una activación constitutiva o sobreactivación de la vía MAP quinasas en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R., et al., *Oncogene* 1999, **18**:813-822). Por tanto, existe una fuerte correlación entre cánceres y una vía MAP quinasas sobreactiva resultante de mutaciones genéticas.

- 45 Puesto que la activación constitutiva o sobreactivación de la cascada de MAP quinasas desempeña un papel esencial en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta vía ha de ser beneficiosa en las enfermedades hiperproliferantes. La MEK es un elemento clave en esta vía puesto que está aguas abajo de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva debido a que los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. En diversos estudios se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene beneficios terapéuticos potenciales. Por ejemplo, pequeñas moléculas inhibidoras de MEK han mostrado que inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratón atímico (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine* 1999, **5**(7):810-816; Trachet et al., AACR April 6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H., IBC 2nd International Conference of Protein Quinasas, September 9-10, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (WO 01/05390) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J. Clin. Invest.* 2001, **108** (6):851-859).
- 55 Se han descrito pequeñas moléculas inhibidoras de MEK. En los últimos años se han presentado al menos trece solicitudes de patentes: US 5,525,625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; y WO 02/06213.

También se describen inhibidores de la MEK en WO 03/077914. En el documento WO 03/077914 está ilustrada la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o "Compuesto 1", que posee la siguiente fórmula estructural:



5

Compuesto 1

Se ha demostrado que el Compuesto 1 posee actividad inhibidora frente a MEK y, por consiguiente, será útil en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferante, tal como cáncer.

10 El documento WO 03/077914 describe, en términos generales, ciertas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí descritos. Específicamente, en el documento WO 03/077914 se indica que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí descritos que poseen un resto suficientemente básico pueden formar sales de adición de ácido que contienen aniones farmacéuticamente aceptables y se enumera una gama de dichos aniones. Similarmente, se pueden formar sales adecuadas de los compuestos que poseen un resto ácido por

15 La forma de un compuesto farmacéuticamente activo que se usa en medicamentos es adecuadamente la que posea propiedades de manipulación razonables, que permita que sea tratada y formulada. Sin embargo, también es necesario asegurar que sean optimizadas las propiedades biológicas de la formulación final, tales como la velocidad de disolución de los comprimidos y la biodisponibilidad del ingrediente activo, y frecuentemente existen compromisos que cumplir al seleccionar una forma particular que satisfaga mejor todos los diversos requisitos. Sin embargo, en
20 algunos casos, las sales no se forman fácilmente y/o no son estables, debido probablemente a bajos valores de pKa. El valor de pKa expresa la fuerza de los ácidos y bases, es decir, la tendencia de un ácido a perder un protón o de una base a aceptar un protón (Bronsted J.N., *Rec. Trav. Chim.* (1923) 47:718). Esto es particularmente cierto para el Compuesto 1.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona una sal hidrogenosulfato (fármaco:H₂SO₄ 1:1) del Compuesto 1 y sus diversas formas, las cuales están todas incluidas en el alcance de la invención. La sal puede estar en varias formas, las cuales están todas incluidas en el alcance de la invención. Estas formas incluyen formas anhidras así como solvatos. Se puede producir una forma más desolvatando los solvatos. En una realización particular la sal está en la forma anhidra.

30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para usar una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como medicamento para tratar una enfermedad o estado hiperproliferante.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado hiperproliferante.

35 Ventajas adicionales y nuevos aspectos de esta invención serán incluidas en parte en la siguiente descripción y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica examinando la siguiente memoria o se pueden aprender por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y conseguir por medio de instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente indicados en las reivindicaciones que se acompañan.

Breve descripción de las figuras

40 Los dibujos que se acompañan, que se incorporan aquí y forman parte de la memoria, ilustran realizaciones no limitativas de esta invención y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las Figuras:

La Figura 1 muestra la XRPD de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1;

La Figura 2 muestra el espectro infrarrojo de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 obtenido usando la técnica de muestreo DRIFTS; y

La Figura 3 muestra los resultados de los niveles de concentración en plasma del Compuesto 1 después de administración a perros en ayunas de dosis de dispersión oral equivalentes a 150 mg de la base libre del Compuesto 1 (x) y de la sal hidrogenosulfato (▲).

Descripción detallada

5 A continuación se hace referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a dichas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención abarque todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que puedan estar incluidas en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Los expertos en la
10 técnica reconocerán muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención de ningún modo está limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso en el que uno o más de la bibliografía, las patentes y los materiales similares incorporados difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo aunque sin limitarse a ellos, términos definidos, utilización de los términos, técnicas descritas o similares, prevalece esta solicitud.

15 La presente invención proporciona una sal hidrogenosulfato (fármaco a H₂SO₄ 1:1) del Compuesto 1 y sus diversas formas, las cuales están todas incluidas en el alcance de la invención. La sal puede estar en diversas formas, las cuales están todas incluidas en el alcance de la invención. Estas formas incluyen formas anhidras así como solvatos. Otra forma más se puede producir desolvatando los solvatos. En una realización particular, la sal es sal hidrogenosulfato anhidra del Compuesto 1. Además, la presente invención proporciona una forma de sal
20 hidrogenosulfato del Compuesto 1 que presenta propiedades físicas y farmacéuticas únicas que la hacen particularmente adecuada para uso en medicamentos.

En ciertas realizaciones, las sales del Compuesto 1 son cristalinas. Se ha encontrado que las sales cristalinas son mejores que la base libre en relación con sus propiedades de manipulación desde el punto de vista de la fabricación, en particular sus propiedades estáticas y de flujo. La formación de sales puede proporcionar un medio de
25 purificación, puesto que se pueden separar las impurezas del proceso y las sales se aíslan generalmente con mayor facilidad que la base libre.

En una realización de la invención la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 es una sal cristalina, habiéndose encontrado sorprendentemente que posee mejores propiedades farmacéuticas cuando se compara con la base libre del Compuesto 1 y otras formas de sales del Compuesto 1. En particular, se ha encontrado que la velocidad de
30 disolución de esta sal cristalina, así como su biodisponibilidad, son particularmente altas en comparación con las de la base libre y de otras sales, como se ilustra más adelante en los ejemplos. Se ha demostrado que la mejor biodisponibilidad de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 que la de la base libre es independiente de la formulación usada para su administración. En la presente memoria se han comparado las biodisponibilidades de las formas de base libre y del hidrogenosulfato cuando se dosificaron en las mismas formulaciones en dispersión, pero
35 se observaron también diferencias similares en las biodisponibilidades en formulaciones en comprimidos simples.

Cuando se especifica que la presente invención se refiere a una sal del Compuesto 1 que es una sal cristalina, el grado de cristalinidad es convenientemente mayor que aproximadamente 60%, más convenientemente mayor que aproximadamente 80%, preferiblemente mayor que aproximadamente 90% y más preferiblemente mayor que aproximadamente 95%. Más preferiblemente, el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 98%.

40 El mayor grado de biodisponibilidad ofrecido por la sal hidrogenosulfato es sorprendente y particularmente útil, puesto que la base libre del Compuesto 1 ha sido clasificada como un compuesto de Clase 4 en el BCS. Los compuestos de Clase 4 en el BCS tienen normalmente baja biodisponibilidad debido tanto a la baja velocidad de disolución como a la permeabilidad, y la limitación de la permeabilidad en la absorción significa que no se esperaría que dichas sales ejerzan un impacto sustancial sobre la absorción (Véase, por ejemplo: Dressman et al., (2001) *Pharm Tech*. July: 68).

Solvatos adecuados de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 se forman a partir de una amplia gama de disolventes, en particular disolventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), etanol (EtOH) y metanol (MeOH). Los disolventes orgánicos adecuados incluyen ésteres, tales como ésteres de alquilo de C₁₋₆, por ejemplo acetato de etilo, y cetonas, tales como alquil de C₁₋₆-cetonas, por ejemplo metil-etil-cetona (2-butanona).

50 La preparación de la sal se puede efectuar haciendo reaccionar una suspensión del Compuesto 1 en un disolvente orgánico y agua con ácido sulfúrico. Para la preparación de una sal 1:1 se usa aproximadamente 1 equivalente de ácido sulfúrico. Por tanto en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para preparar una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1, comprendiendo dicho método:

(i) hacer reaccionar una suspensión del Compuesto 1 en un líquido orgánico y agua con aproximadamente
55 1 equivalente de ácido sulfúrico;

(ii) recuperar la sal de la solución resultante; y

(iii) a continuación, si se desea o es necesario, formar uno de sus solvatos.

La relación molar entre la cantidad de ácido sulfúrico y el Compuesto 1 está adecuadamente en el intervalo de 1,00:1 a 2:1, por ejemplo en un intervalo de 1,05:1 a 1,15:1. El ácido sulfúrico utilizado está adecuadamente en forma de ácido sulfúrico concentrado. En una realización particular, la relación molar entre ácido sulfúrico y Compuesto 1 es 1,10:1,0.

Adecuadamente, la cantidad de agua añadida en la etapa (i) está restringida a la cantidad necesaria para asegurar que se forme la sal. Las cantidades precisas usadas dependerán de la naturaleza particular del disolvente, la concentración del ácido sulfúrico, etc., pero típicamente, el agua estará presente en una cantidad inferior al 20% v/v del líquido total presente, por ejemplo de 13-17% v/v.

En una realización particular, el disolvente orgánico usado en la etapa (i) es 2-butanona (metil-etil-cetona), el agua es aproximadamente 15% del volumen líquido y la cantidad total de líquido usado con relación al Compuesto 1 es aproximadamente 8 mL por gramo de Compuesto 1.

Adecuadamente, la adición de ácido sulfúrico en la etapa (i) se realiza de manera controlada, por ejemplo a una temperatura inferior a 10°C, y el resto de la etapa (i) se realiza a continuación a temperatura elevada, por ejemplo 30-90°C, como otro ejemplo en un intervalo de 55-75°C, y como otro ejemplo a aproximadamente 65°C.

Los líquidos orgánicos adecuados incluyen disolventes orgánicos en los que el Compuesto 1 y sus sales son moderadamente solubles. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "moderadamente soluble" significa que tienen una solubilidad inferior a 100 mL de disolvente por gramo de soluto, por ejemplo entre 30 y 100 mL de disolvente por gramo de soluto. Estos disolventes incluyen alquil-cetonas, por ejemplo alquil de C₁₋₆-cetonas, tal como 2-butanona, alcoholes, tales como alcoholes de C₁₋₆, por ejemplo metanol o etanol, y ésteres, tal como ésteres de alquilo de C₁₋₆, por ejemplo acetato de etilo. En una realización, el disolvente orgánico es metil-etil-cetona (2-butanona).

Adecuadamente, la mezcla de reacción se filtra entre las etapas (i) y (ii) para retirar el material extraño. El residuo se lava opcionalmente, por ejemplo con una mezcla del líquido orgánico y agua, y la sal deseada cristaliza en el filtrado, que opcionalmente puede reunirse con la solución de lavado.

En ciertas realizaciones, la sal hidrogenosulfato se recupera en la etapa (ii) por enfriamiento de la mezcla de reacción, opcionalmente con adición de líquido orgánico adicional, de modo que precipite la sal hidrogenosulfato. El líquido orgánico adicional puede ser el mismo líquido orgánico que el usado en la etapa (i) o puede ser un líquido orgánico diferente, siempre que actúe como un anti-disolvente para la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1. La siembra de la solución con cristales de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 puede ayudar en el proceso de precipitación.

En una realización, antes del enfriamiento, el filtrado se somete en primer lugar a una etapa de destilación para eliminar el agua y asegurar que la sal se recupera con un rendimiento aceptable. En una realización particular el disolvente es 2-butanona y el filtrado se destila a presión atmosférica.

Por enfriamiento, la sal se puede recuperar de la suspensión resultante, por ejemplo, por filtración. A continuación se puede secar el material recuperado, por ejemplo a temperatura elevada, por ejemplo 40-60°C, y como otro ejemplo a aproximadamente 50°C, hasta que se consiga un peso constante. Si el producto forma un solvato con el líquido orgánico, tal como metanol, si se desea puede ser desolvatado en ese momento por calentamiento.

Se investigaron las propiedades físicas de la sal hidrogenosulfato y están además descritas en los Ejemplos.

La invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente invención, pero se distinguen por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado generalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. La sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 y sus polimorfos que contienen los isótopos antes citados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en análisis de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son en particular ampliamente utilizados como resultado de su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados, tal como deuterio, es decir ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida y, por tanto, se pueden utilizar en algunas circunstancias particulares. Las sales marcadas isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en el documento WO 03/077914, sustituyendo durante la preparación un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible, o si se desea, usando un ácido sulfúrico marcado isotópicamente en la preparación de la sal.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes, elixires o suspensiones oleosas o acuosas preparadas extemporáneamente), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido), para inyección parenteral (por ejemplo, en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), para administración tópica (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones oleosas o suspensiones acuosas preparadas extemporáneamente) o para administración rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). En una realización, la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 se administra por vía. En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se ha de tratar, la gravedad del trastorno o estado, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción de médico recetador. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso al día, con preferencia aproximadamente de 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,7 a 7000 mg/día, con preferencia aproximadamente de 70 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes citado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis incluso mayores sin provocar ningún efecto secundario nocivo, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración durante el día. Una forma de dosificación unitaria, tal como comprimido o cápsula, contendrá generalmente, por ejemplo 1-1000 mg de ingrediente activo, y preferiblemente 5-420 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,03-6 mg/kg.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como se define en la presente memoria para uso en un método de tratamiento o profilaxis de un ser humano o animal por terapia. Una característica adicional de la presente invención es la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como se define en la presente memoria para uso como medicamento. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como se define en la presente memoria para uso como medicamento para el tratamiento de estados morbosos mediados por MEK, en particular trastornos proliferantes o crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano. En consecuencia, un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como se define en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados morbosos mediados por MEK, en particular trastornos proliferantes o crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar estados morbosos mediados por MEK, en particular trastornos proliferantes o crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 como se define en la presente memoria, o una composición farmacéutica como se define en la presente memoria.

Ejemplos particulares de trastornos proliferantes, que pueden ser tratados usando las sales o composiciones de la invención, incluyen trastornos hiperproliferantes en un mamífero. Cánceres particulares son cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, páncreas, mama, cabeza, cuello, riñón, ovario, próstata, colorrectal, esófago, testículos, ginecológico o tiroides.

Sin embargo, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar también en el tratamiento de un trastorno hiperproliferante no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

Otros ejemplos de enfermedades mediadas por MEK, que pueden ser tratadas usando los compuestos o composiciones de la invención incluyen pancreatitis o nefropatías (incluyendo glomerulonefritis proliferante y enfermedades renales inducidas por diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero.

Los compuestos y composiciones se pueden usar también para la prevención de implantación de blastocitos en un mamífero, o para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. Dichas enfermedades pueden incluir angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cutáneas, tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

Las expresiones "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferante" se usan de modo intercambiable en esta solicitud y se refieren al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosina-quinasa mutada o por sobreexpresión de una

5 tirosina-quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferantes en las que tiene lugar la activación atípica de tirosina-quinasa; (3) cualquiera de los tumores que proliferan por las tirosina-quinasa receptoras; (4) cualquiera de los tumores que proliferan por la activación atípica de serina/treonina-quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferantes en las que tiene lugar la activación atípica de serina/treonina-quinasa.

El término "tratar", como se usa en la presente memoria, salvo indicación contraria, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o evitar el trastorno o estado al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, salvo indicación contraria, se refiera al acto de "tratar" como se acaba de definir.

10 Por tanto, los pacientes que pueden ser tratados con compuestos o composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cánceres pulmonares no microcíticos, cáncer de huesos, CMML, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma (en particular melanoma cutáneo o intraocular),
15 cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), cáncer de ovario, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica
20 o aguda, en particular leucemia mieloide aguda, tumores sólidos en la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal) o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del CNS, tumores del eje espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas pituitarios).

25 La sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 se puede aplicar como única terapia o puede implicar, además de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica, el(los) otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto además de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 puede ser cirugía, radioterapia o
30 quimioterapia. Dicha quimioterapia puede abarcar categorías de agentes terapéuticos tales como:

(i) agentes anti-angiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™] e inhibidores de tirosina-quinasa receptora del VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 de WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-
35 7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 de WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los que actúan por mecanismos diferentes de los definidos en la presente memoria (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxina, talidomida, inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II)), y
40

(ii) agentes de dianas vasculares (por ejemplo, fosfato de combretastatina y los compuestos descritos en WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213, y los agentes que causan daño vascular descritos en la publicación de la solicitud de patente internacional N° WO 99/02166 (por ejemplo, N-acetilcolinol-O-fosfato));

45 (iii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes de receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataza (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano), antiprogéstógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, leuprolerina y buserelina), inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo finasterida);
50

(iv) agentes anti-invasivos (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa o anticuerpos para heparanasa;

55 (v) inhibidores de la función de factores de crecimiento (dichos factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos), dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]) y cualesquiera anticuerpos de factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento (descritos por Stern *et al.*, en *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Vol. 54, pp. 11-29); dichos inhibidores incluyen también inhibidores de tirosina-quinasa, tales como inhibidores de la familia de factores de crecimiento

epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de tirosina-quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de tirosina-quinasa erBB2, tal como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas, tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina-quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil-transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular por medio de MEK y/o AKT-quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl-quinasa, inhibidores de quinasas del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de aurora-quinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(vi) fármacos antiproliferantes/antineoplásicos y sus combinaciones, como los usados en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, tal como metotrexato, fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo, tegafur, análogos de purina y adenosina y arabinosido de citosina, hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos descritos específicamente en la solicitud de patente europea N° 239362, tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino-2-tenoil]-L-glutámico; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y mitramicina); derivados del platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas y tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxótero); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, tales como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecan, camptotecina e irinotecan); enzimas (por ejemplo, asparaginasa); e inhibidores de timidilato-sintasa (por ejemplo, raltitrexed);

y tipos adicionales de agentes quimioterapéuticos que incluyen:

(vii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón);

(viii) anticuerpos (por ejemplo, edrecolomab);

(ix) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(x) métodos de terapia génica, que incluyen por ejemplo, métodos para reemplazar genes atípicos, tales como p53 atípico o BRCA1 o BRCA2 atípicos, métodos con GDEPT (terapia con pro-fármacos de enzimas dirigidas a genes) tales como las que usan citosina-desaminasa, timidina-quinasa o una enzima nitró-reductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a multi-fármacos; y

(xi) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo, métodos *ex-vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, métodos que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Por ejemplo, una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 se puede usar junto con una cantidad eficaz de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferantes.

En una realización particular, se pueden usar agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteína 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteína 9 de la matriz) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) junto con una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles se describen en WO 96/33172, WO 96/27583, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, WO 90/05719, WO 99/52889, WO 99/29667, Patente de EE.UU. 5.863.949 y la Patente de EE.UU. 5.861.510. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 adecuados son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidor de MMP-1. En particular, se usan los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Ejemplos particulares de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención proporciona la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en combinación con uno cualquiera de los agentes anti-tumorales enumerados en (i) – (xi) anteriormente en la presente memoria. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en

combinación con uno o más de los agentes anti-tumorales enumerados en (i) – (xi) anteriormente en la presente memoria. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en combinación con una cualquiera de las clases de agentes anti-tumorales enumerados en (i) – (xi) anteriormente en la presente memoria.

- 5 En la presente memoria, cuando se usa el término "combinación" ha de entenderse que se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado de uno enumerado en (i) – (xi) anteriormente en la presente memoria.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 15 a) la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 en una primera forma de dosificación unitaria;
b) un agente anti-tumoral seleccionado de uno enumerado en (i) – (xi) anteriormente en la presente memoria en una segunda forma de dosificación unitaria; y
c) medios de envase para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

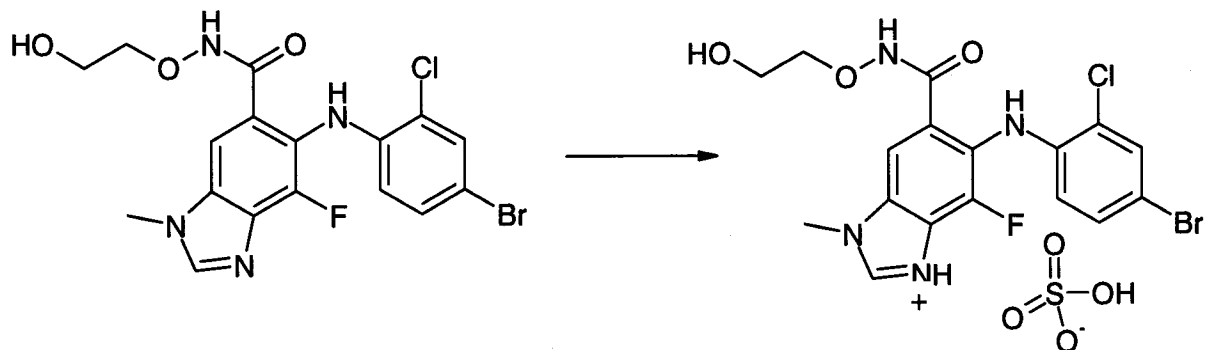
20 Se ha encontrado que el Compuesto 1 tiene actividad en la siguiente valoración. La MEK1 (2-393) constitutivamente activa con una cola de 6 His en el N terminal se expresa en *E. coli* y la proteína se purifica por métodos convencionales (Ahn et al., *Science* 1994, 265:966-970). La actividad de MEK1 se determina midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato de γ -³³P-ATP en ERK2, con cola de His en el N terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica por métodos convencionales, en presencia de MEK1. La valoración se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ L) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato de sodio 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 1 μ M. Los inhibidores se ponen en suspensión en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Las reacciones se inician por la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan en placas filtrantes con fibra de vidrio B, y el ATP marcado en exceso se elimina por lavado usando un dispositivo de recogida *Tomtec MACH III*. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30 μ L/pocillo de Packard Microscint 20, y las placas se recuentan usando un *Packard TopCount*. En esta valoración, el Compuesto 1 presentó una IC_{50} inferior a 50 micromolar.

EJEMPLOS

35 Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes Ejemplos. Sin embargo, ha de entenderse que estos Ejemplos no limitan la invención y solamente tienen como objeto sugerir un método de llevar a la práctica la invención. Los rendimientos se dan para los Ejemplos tal como se realizaron y probablemente podrían ser mejorados por un desarrollo adicional. El espectro de ¹H NMR (400 MHz) se realizó con referencia a TMS (0,00 ppm), el espectro de ¹³C NMR (100 MHz) se realizó con referencia al disolvente de NMR (39,5 ppm) y el espectro de ¹⁹F NMR se realizó con referencia al triclorofluorometano (0,00 ppm). Los espectros de FTIR se obtuvieron en un espectrómetro de FTIR Nicolet Magna 860 ESP de diversos modos incluyendo una dispersión al 2% p/p de este material en KBr pulverizado, usando la técnica de muestreo DRIFTS, en la región espectral del infrarrojo medio de 4.000 – 400 cm⁻¹.

Ejemplo 1

Preparación de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1



- 5 A una suspensión agitada de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (100 g, 0,206 mol) (obtenible como se ha descrito en el Ejemplo 10 de WO 03/077914 como se describe más adelante) en 2-butanona (680 mL) y agua (115 mL) a 0-5°C se añadió ácido sulfúrico (12,3 mL, 0,226 mol) seguido por agua (5 mL) manteniendo una temperatura de 10°C o inferior. La mezcla agitada se calentó hasta 65°C y se mantuvo durante 30 minutos antes de filtración para retirar cualquier materia extraña. El filtro se lavó con una mezcla de 2-butanona (85 mL) y agua (15 mL). Los filtrados reunidos se calentaron hasta 72°C antes de la adición de 2-butanona (500 mL) manteniendo una temperatura de 60-72°C. La mezcla resultante se destiló a presión atmosférica (temperatura de destilación aproximada 73-74°C) hasta que se hubieron recogido 500 mL de destilado.
- 10 Se añadió una segunda parte alícuota de 2-butanona (500 mL), manteniendo la temperatura de la mezcla por encima de 70°C. La mezcla resultante se destiló de nuevo hasta que se hubieron recogido 250 mL de destilado. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C en aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 2-butanona (240 mL) y se secó bajo presión reducida a 50°C, hasta que se consiguió un peso constante, dando hidrogenosulfato de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (103,5 g, 0,186 mol, rendimiento 90%) en forma de un sólido cristalino blancuzco, ¹H NMR (400 MHz, D₆ DMSO) δ 3,58 (2H, t, CH₂OH), 3,89 (2H, t, CH₂ON), 3,99 (3H, s, CH₃), 6,47 (1H, dd, ArH), 7,29 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,91 (1H, s, ArH), 7,96 (3H, ancho, ROH, NH, SOH), 8,10 (1H, ancho, ArNH), 8,94 (1H, s, NCHN), 11,79 (1H, s, ONH). ¹³C NMR (100 MHz, D₆ DMSO) δ 32,1 (CH₃), 58,5 (CH₂OH), 77,3 (CH₂ON), 108,2 (CH), 109,6 (CBr), 115,8 (CH), 120,6 (CCl), 122,0 (C), 125,0 (CC=O), 129,4 (C), 130,5 (CH), 131,1 (CH), 132,3 (C), 140,6 (C), 145,8 (CF), 146,5 (CH), 164,2 (C=O).
- 20

Los resultados del análisis infrarrojo se muestran en la Figura 2. Las asignaciones espectrales se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de onda (cm ⁻¹)	Asignación
3.255	Incluye la vibración de tensión de O-H del grupo alcohol primario y las vibraciones de tensión de N-H de los grupos amina aromática secundaria y amida secundaria.
3.200 - 2.700	Incluye las vibraciones de tensión de =C-H del anillo aromático y el grupo benzoimidazol y las vibraciones de tensión de C-H alifático.
2.700 - 2.300	Incluye las vibraciones de tensión de NH ⁺ múltiples del grupo sal sulfato y benzoimidazol 1:1.
1.673	Vibraciones de tensión de C=O del grupo amida secundaria, en donde el grupo carbonilo está sometido a diferentes efectos ambientales, tal como unión por hidrógeno.
1.653	
1.640 - 1.370	Incluye las vibraciones de tensión de C=C del anillo aromático, las vibraciones de tensión de C=C y C=N del grupo benzoimidazol, la vibración de deformación de O-H del grupo alcohol primario y las vibraciones de deformación de C-H alifático.
1.570	La banda de combinación de CNH del grupo amida secundaria.
1.506	Incluye la vibración de flexión de CNH del grupo amina aromática secundaria.
1.213	La vibración de tensión de C-F de arilo.
1.189	La vibración de tensión de SO ₃ ⁻ asimétrico del grupo sal sulfato y benzoimidazol 1:1.
1.100 - 1.000	Incluye la vibración de tensión de C-O del grupo alcohol primario y la vibración de tensión de C-Br de arilo.
1.011	La vibración de tensión de SO ₃ ⁻ simétrico del grupo sal sulfato y benzoimidazol 1:1.
920 - 600	Incluye las vibraciones de flexión asimétrica fuera del plano (<i>wag</i>) de C-H y las vibraciones de flexión C=C del anillo aromático 1,2,4-trisustituido y el grupo benzoimidazol.
888	Incluye la vibración de tensión de S-O(H) del grupo sal sulfato y

Número de onda (cm ⁻¹)	Asignación
------------------------------------	------------

benzoimidazol 1:1.	
--------------------	--

Ejemplo 1A**Preparación de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1**

Se añadió ácido sulfúrico (1,52 mL, 27,86 mmol) a una suspensión agitada de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (10 g, 0,0214 mol) (obtenible como se describe en el Ejemplo 10 de WO 03/077914, como se describe más adelante) en tetrahidrofurano (THF) (62 mL) y agua (8 mL) manteniendo mientras una temperatura de 10°C o inferior. La mezcla agitada se calentó hasta 65°C y se mantuvo durante 30 minutos antes de filtración para retirar la materia extraña. A continuación se añadió a la mezcla THF (150 mL) manteniendo la temperatura por encima de 60°C. A continuación la mezcla se enfrió hasta 0-5°C durante aproximadamente 2 horas. Las suspensión resultante se filtró, se lavó con THF (30 mL) y se secó bajo presión reducida a 50°C hasta que se consiguió un peso constante, dando el hidrogenosulfato de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (9,81 g, 0,17 mol, rendimiento 82%) en forma de un sólido cristalino blancuzco. El material era el mismo que el producido en el Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 1B**Preparación de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.**

Etapas A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico: Se cargó un matraz de 3 litros de fondo redondo y de tres bocas con 125 mL de H₂SO₄. Se añadió ácido nítrico fumante (8,4 mL, 199 mmol) y la mezcla se agitó suavemente. Se añadió ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (25 g, 142 mmol) en porciones de 5 g durante 90 minutos. La solución amarilla parduzca oscura se agitó durante 60 minutos en cuyo momento se completó la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 1 litro de una mezcla hielo:agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 600 mL). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se puso en suspensión en hexanos y se agitó durante 30 minutos después de cuyo tiempo se filtró dando 29 g (92%) del producto deseado límpido en forma de un sólido amarillento: MS APCI (-) *m/z* 220 (M-1) detectado.

Etapas B: Ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico: Se añadió una solución de hidróxido amónico (~30% en agua) (35 mL, 271 mmol) a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico (15 g, 67,8 mmol) en 30 mL de agua a 0°C con agitación. Tras completarse la adición del hidróxido amónico, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente con agitación. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción fue 0. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida dando 14 g (95%) del producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 217 (M-1) detectado.

Etapas C: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico: Se añadió una solución 2 M de tetrametilsilano (TMS)-diazometano en hexanos (6,88 mL, 13,75 mmol) a una suspensión del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano (THF):MeOH 4:1 a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se destruyó el exceso de TMS-diazometano por adición cuidadosa de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró luego bajo presión reducida y se secó a vacío dando 1,95 g (92%) del producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 231 (M-1) detectado.

Etapas D: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico: Se puso en suspensión en xilenos (125 mL) el éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (23,48 g, 101,1 mmol) y se añadió anilina (92 mL, 1011 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y precipitaron sólidos de la solución. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con xilenos y luego con éter dietílico. El sólido amarillo recuperado 22,22 g (72,78 mmol) era el producto deseado puro. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en cloruro de metileno y se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida dando un sólido pardo que se trituró con éter dietílico obteniéndose 5,47 g (17,91 mmol) de sólido amarillo que era el producto deseado puro. El rendimiento del producto combinado fue 27,69 g (90%). MS APCI (-) *m/z* 304 (M-1) detectado.

Etapas E: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico (16,70 g, 54,71 mmol), ácido fórmico (250 mL, 6,63 mol) y Pd(OH)₂ al 20%/C (9,00 g, 16,91 mmol) en etanol (250 mL) se agitaron a 40°C durante dos horas bajo N₂ y luego a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite

lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se trituró con éter dietílico dando 13,47 g (86%) del producto deseado en forma de un sólido de color canela. MS APCI (+) m/z 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 284 (M-1) detectado.

5 Etapa F: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico: Se disolvió el éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico (4,99 g, 17,51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añadió *N*-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmol) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de 30 minutos, la reacción se detuvo por adición de solución acuosa saturada de bisulfito de sodio. La mezcla de reacción se vertió luego en un embudo de separación, se diluyó con agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los
10 extractos orgánicos reunidos se lavaron tres veces con agua, una vez con salmuera y luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida obteniéndose 6,38 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color canela. MS ESI (+) m/z 364, 366 (modelo M+, Br) detectado.

15 Etapa G: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico: Se disolvió éster metílico del ácido 6-(4-bromofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (6,38 g, 17,51 mmol), en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añadió *N*-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmol) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que se completó la reacción (5-6 días). La reacción se detuvo por la adición de solución acuosa saturada de bisulfito sódico dando una suspensión. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron bajo presión reducida proporcionando 6,07 g (87%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color beige. MS ESI (+)
20 m/z 398, 400 (modelo M+, Br) detectado.

25 Etapa H: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico: Se agitó a 75°C durante una hora una solución del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,38 mmol), yodometano (28 μ L, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) en dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado (2x), salmuera y se secó (Na_2SO_4). La cromatografía en columna de desarrollo rápido (cloruro de metileno/acetato de etilo 20:1) proporcionó 56 mg (36%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico más móvil en forma de un sólido blanco. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) - 133,5(s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (modelo M+, Br) detectado. También se aislaron
30 54 mg (35%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) - 139,9 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (modelo M+, Br) detectado.

35 Etapa I: Ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico: Se disolvió éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (56 mg, 0,14 mmol) en THF/agua 2:1 (3 mL) y se añadió NaOH (0,55 ml, solución acuosa 1,0 M, 0,55 mmol). Después de agitar durante dos horas la mezcla de reacción se redujo a una cuarta parte del volumen inicial por evaporación rotatoria y el resto se diluyó hasta 50 mL con agua. La solución acuosa se acidificó hasta pH 2 por la adición de HCl acuoso 1,0 M y se extrajo con tetrahidrofurano/acetato de etilo 1:1 (3x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida proporcionando 43 mg (79%) del ácido carboxílico puro en forma de un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z
40 397, 398 (modelo M+, Br) detectado.

45 Etapa J: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico: Se disolvieron en dimetilformamida (52 mL) ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (2,00 g, 5,0 mmol), *O*-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmol), HOBt (0,88 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,61 mL, 2,3 mmol) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3x), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro amónico saturado (2x), salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blancuzco. La trituración del sólido con éter dietílico proporcionó 2,18 g (90%) del producto deseado en forma de un sólido blancuzco. MS ESI (=) m/z 483, 485 (modelo M+, Br) detectado.

50 Etapa K: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico: Se añadió ácido clorhídrico (14 mL, solución acuosa 1,0 M, 14 mmol) a una suspensión de la (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (2,18 g, 4,50 mmol) en etanol (50 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria y los sólidos se sometieron a reparto entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo /tetrahidrofurano 3:1 (3x), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron proporcionando
55 2,11 g (100%) de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 457, 459 (modelo M+, Br) detectado. 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $MeOH-d_4$) -133,68 (s).

60 Ejemplo 2

Investigación de las propiedades físicas de la sal hidrogenosulfato

El producto del Ejemplo 1 se sometió a los siguientes ensayos para determinar sus propiedades físicas.

Difracción de rayos X de polvo (PXRD)

Todas las muestras se analizaron en un difractómetro Bruker D5000. Los espectros de difracción de rayos X de polvo se determinaron montando una muestra de la sal cristalina en monturas de pastillas de cristal de silicio solo (SSC) de Siemens y extendiendo la muestra en una capa delgada con ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados por un tubo de cobre de foco fino largo que funcionaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 Angstroms. La fuente de rayos X colimada fue hecha pasar a través de una rendija de divergencia variable automática ajustada a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de 2 mm y una rendija detectora de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por cada incremento de 0,02 grados 2-theta (modo de escaneo continuo) en el intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo de funcionamiento fue 31 minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y la captura de datos fue por medio de una *Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation* que funcionaba con el programa informático *Diffra+*.

Se recogieron datos en el intervalo 2 - 40° 2-theta en incrementos de 0,02° de 2-theta con 4 segundos por incremento y se clasifican en la Tabla 2, con las intensidades relativas derivadas de los difractogramas medidos con rendijas fijas.

Tabla 2

% Intensidad relativa	Definición
25-100	VS – Muy fuerte
10-25	S – Fuerte
3-10	M – Media
1-3	W – Débil

Los resultados del escaneo se muestran en la Figura 1, donde la línea gris superior representa el XRPD de la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 y la línea negra inferior representa la forma libre. Los picos más intensos, empezando con el más intenso, se dan en la Tabla 3. El pico a 24,59° es particularmente fuerte.

Tabla 3

Escala 2 theta	Intensidad relativa
24,59	VS
20,97	VS
23,99	S
27,65	S
12,24	S
23,49	S
24,30	S
17,02	S
25,91	S
22,50	M

Los expertos en la técnica de difracción de rayos X de polvo comprenderán que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada, por ejemplo, por granos de tamaño superior a 30 micrómetros y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar al análisis de las muestras. Los expertos en la técnica comprenderán también que la posición de las reflexiones pueden estar afectadas por la altura precisa en la cual la muestra se asienta en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. La planaridad superficial de la muestra puede tener también un pequeño efecto. Por tanto, los datos del espectro de difracción presentados no han de ser considerados como valores absolutos (véase Jenkins, R. & Snyder, R.L., "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry", John Wiley & Sons, 1996, para más información).

Ejemplo 3

Investigación *in vivo*: Estudio de sales frente a la base libre en formulación dispersada

Se realizó un estudio en perros para medir los niveles en plasma del Compuesto 1 en perros mantenidos en ayunas después de la administración de dosis orales equivalentes a 150 mg de base libre en diversas formulaciones de dispersión de 7,5 mL en agentes de dispersión farmacéuticamente aceptables con el Compuesto 1 contenido en la

forma de base libre o la sal hidrogenosulfato.

Se administraron, en cada uno de los tres días de dosificación, unidosis de 150 mg por vía oral a perros sabuesos en ayunas que pesaban 12-17 kg y de aproximadamente 2 a 6 años. Los días de dosificación estaban espaciados 1 semana.

- 5 Todas las formulaciones se prepararon extemporáneamente justo antes de la dosificación añadiendo 7,5 mL de solución dispersante apropiada mediante una jeringa desechable de 10 mL a viales que contenían equivalentes a 150 mg de base libre de la forma farmacéutica apropiada, cerrando los viales y mezclando con vórtice durante 30 segundos para formar una dispersión.

- 10 La dispersión se retiró del vial usando la jeringa desechable y se dosificó al animal por un tubo de alimentación forzada situado en el estómago. Los viales se lavaron dos veces, añadiendo cada vez para cada uno de los dos lavados, una parte alícuota separada de agua de 15 mL (volumen total de lavado = 30 mL) por una jeringa desechable de 20 mL, cerrando el vial, mezclando con vórtice durante 5 segundos, retirando la solución de lavado del vial usando la jeringa desechable y dosificando al animal por el tubo de alimentación forzada.

- 15 Se alimentaron los perros cada día con aproximadamente 400 g de la dieta A de laboratorio de *Special Diet Services* y se les permitió que tomaran agua *ad libitum*. Se tomaron muestras de sangre completa (2 mL) de la vena yugular en tubos con heparina de litio inmediatamente antes de la dosificación y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 36 y 48 horas. La sangre se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos y el plasma se retiró en tubos para sangre de fondo plano y se conservó a -20°C hasta el análisis.

- 20 El plasma (50 µL) se analizó para determinar la concentración del Compuesto 1. Del análisis se excluyeron dos perros que habían vomitado justamente después de la dosificación. En la figura 3 se representan los perfiles de la concentración media en plasma del compuesto 1 después de la dosificación oral, en donde la línea representada por ▲ ilustra una formulación que incluía la sal hidrogenosulfato del Compuesto 1, y la línea representada por x muestra los resultados de la base libre del Compuesto 1 en la misma formulación.

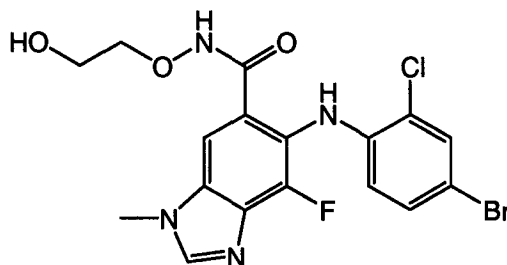
- 25 Parece que los cambios de la formulación tenían un efecto relativamente pequeño sobre la exposición (resultados no mostrados). Sin embargo, cuando el Compuesto 1 se dosificó en la forma de sal hidrogenosulfato, se produjo en la exposición un aumento sustancial de aproximadamente 4 a 8 veces.

- 30 La descripción anterior se considera solamente ilustrativa de los principios de la invención. Además, puesto que serán evidentes para los expertos en la técnica numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a la construcción y proceso exactos a los descritos anteriormente. Por consiguiente, se puede considerar que todas las modificaciones y equivalentes adecuados caen dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones que siguen.

- 35 Las palabras "comprenden", "comprendiendo", "incluyen", "incluyendo" e "incluye" cuando se usan en esta parte descriptiva y en las siguientes reivindicaciones se pretende que especifiquen la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de otros características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1



Compuesto 1

- 5
2. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en forma anhidra.
3. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de un solvato.
4. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones previas, que es cristalina.
- 10 5. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 24,59°.
6. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta igual a 24,59°, 20,97°, 23,99°, 27,65°, 12,24°, 23,49°, 24,30°, 17,02°, 25,91° y 22,50°.
- 15 7. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 1.
8. Una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en una forma amorfa.
- 20 9. Un método de preparar una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho método:
- (i) hacer reaccionar una suspensión del Compuesto 1 en un líquido orgánico con al menos una cantidad estequiométrica de ácido sulfúrico y agua;
- (ii) recuperar la sal de la solución resultante; y
- (iii) a continuación, si se desea o es necesario, formar uno de sus solvatos.
- 25 10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la cantidad de agua añadida en la etapa (i) está restringida a la cantidad necesaria para asegurar que se forme la sal.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de 40-80°C.
- 30 12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el líquido orgánico es un alquil de C₁₋₆-cetona.
13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la sal hidrogenosulfato se recupera en la etapa (ii) por enfriamiento de la mezcla de reacción, opcionalmente con la adición de más líquido orgánico, de modo que precipite la sal hidrogenosulfato.
- 35 14. La sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como medicamento para el tratamiento de estados morbosos mediados por MEK.
15. El uso de una sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de estados morbosos mediados por MEK.
- 40 16. La sal hidrogenosulfato del Compuesto 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de estados morbosos mediados por MEK.

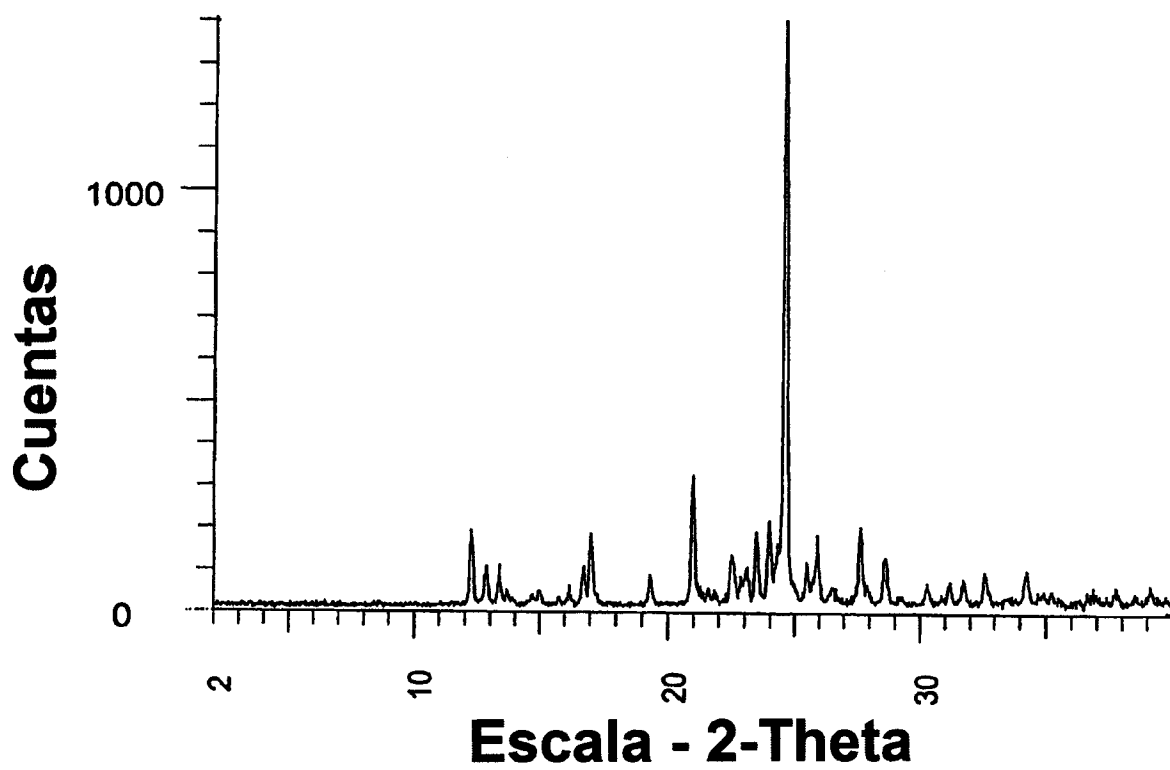


FIG. 1

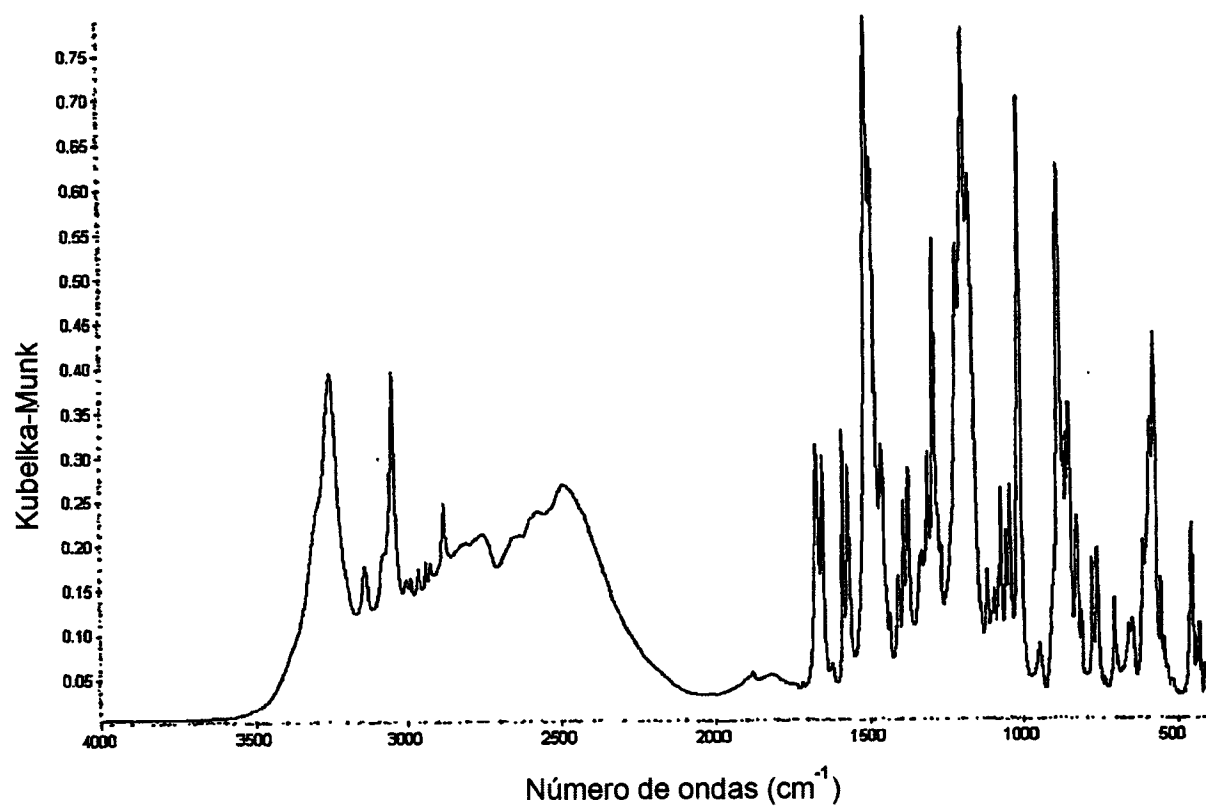


FIG. 2

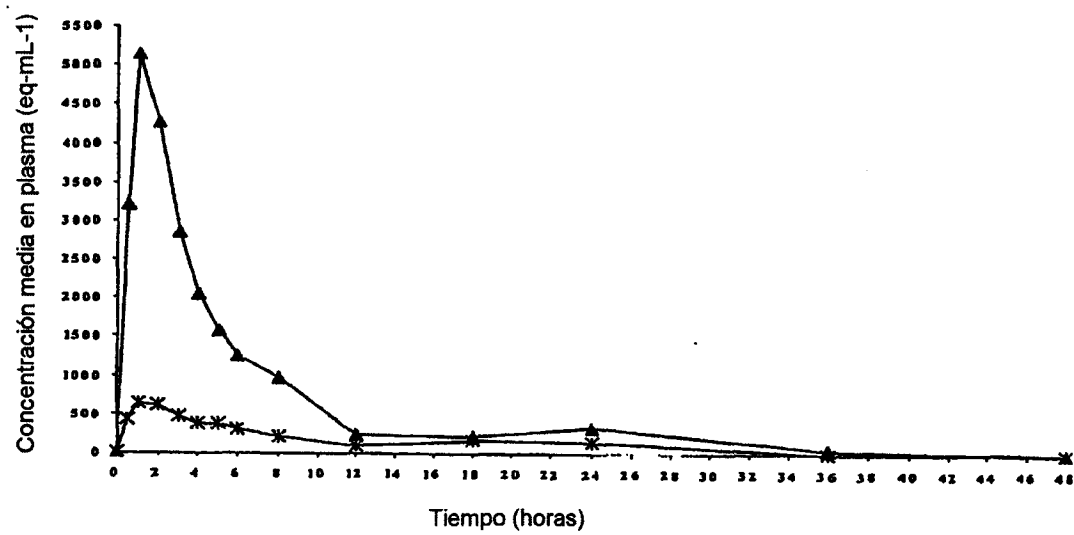


FIG. 3