(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 145**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2011 E 11779606 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2632458**

(54) Título: **Regímenes de dosificación para el tratamiento de enfermedad vascular ocular**

(30) Prioridad:

27.10.2010 US 407218 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BRIGELL, MITCHELL;
END, PETER;
HOSAGRAHARA, VINAYAK;
JAFFEE, BRUCE;
MEREDITH, ERIK;
NEWTON, RONALD;
POOR, STEPHEN y
QIU, YUBIN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 547 145 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

Regímenes de dosificación para el tratamiento de enfermedad vascular ocular

Introducción

La invención se relaciona con el uso de inhibidores del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular en el tratamiento de enfermedades oculares. Más particularmente, la invención se relaciona con el uso de dosificación intermitente de determinados inhibidores de VEGF-R2 en el tratamiento de enfermedades vasculares oculares. En determinados regímenes de dosificación proporcionados aquí, el inhibidor de VEGF-R2 se administra una vez cada 5 días o menos frecuentemente, una vez cada 5 a 21 días o una vez cada 6, 7, u 8 días.

Breve descripción de la técnica

Se ha reconocido al VEGF-R2 como un objetivo para el tratamiento de diferentes enfermedades proliferativas y neovasculares, que incluyen determinados síntomas oncológicos y oftalmológicos. En particular, el sorafenib ((Bayer, 4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida), pazopanib (Glaxo Smith-Kline, 5-[[4-[(2,3- Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida), y tivozanib (Aveo Pharmaceuticals, 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea) se registran o están en desarrollo clínico avanzado para el tratamiento de distintos síntomas oncológicos.

El sorafenib oral se ha administrado a tres pacientes con degeneración macular neovascular de adulto (AMD) solo o en combinación con bevacizumab intravítreo en una administración diaria o tres veces por semana con beneficio incierto debido al bajo número de pacientes tratados y al hecho de que la enfermedad puede disminuir sin terapia en pacientes ocasionales. Véase: T. Diago, et. al. Mayo Clin. Proc. 2008;83*2):231-234 y M. Kernt, et. al., Acta Ophthamologica, 2008(86) 456-458.

El uso de inhibidores de VEGF-R2 para el tratamiento de enfermedades oftálmicas ha sido puesto en duda por preocupaciones acerca de la toxicidad sistémica y los periodos extensos de administración necesarios para tratar enfermedades vasculares oftálmicas.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona regímenes de dosificación intermitentes y el uso en el tratamiento o prevención de enfermedad vascular ocular utilizando dichos regímenes de dosificación en los que un inhibidor VEGF-R2 se selecciona del grupo que consiste de[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-[[4-[(2,3- Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2 pirimidinil]amino]-2- metilbenzolsulfonamida, 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro- pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6- Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil- 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1- carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3- il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y 6-(6-Hidroximetil- pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez cada cinco días o menos frecuentemente. Los regímenes de dosificación preferidos incluyen aquellos en los que el inhibidor VEGF-R2 se dosifica una vez cada 5 a 21 días, una vez cada 5 a 14 días, una vez cada 6 a 10 días, una vez cada 6, 7, o 8 días o una vez cada 7 días. Los regímenes de dosificación intermitentes de la invención proporcionan eficacia comparable con la administración diaria de la misma dosis de dicho inhibidor de VEGF-R2, mientras que al mismo tiempo también proporcionan problemas de seguridad sistémica reducidos en comparación con la administración diaria. Más particularmente, los regímenes de dosificación proporcionados por la invención exhiben una concentración sostenida del inhibidor de VEGF-R2 en el tejido ocular durante el periodo de tiempo entre la administración secuencia de dicho inhibidor de VEGF-R2, y exhiben una eliminación rápida del inhibidor de VEGF-R2 del plasma del paciente. La combinación de dosificación poco frecuente, eliminación rápida del plasma, y la exposición intraocular sostenida mejoran la seguridad de los fármacos administrados y al mismo tiempo proporcionan una eficacia sustancial.

En determinados aspectos, la invención proporciona un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R2) seleccionado del grupo que consiste de 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2 pirimidinil]amino]-2- metilbenzolsulfonamida, [5-(1- metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1- carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5- metilisoxazol-3-il)urea; y (3-trifluorometilfenil)- amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades

vasculares oculares en donde la frecuencia de dosificación es una vez cada 5 días o menos frecuentemente, o más preferiblemente se dosifica una vez cada 5 a 21 días. Con la frecuencia de dosificación reducida, se reduce la exposición sistémica del compuesto, según se mide por la concentración en plasma, mientras que se mantiene una concentración ocular elevada.

Determinados inhibidores VEGF-R3 preferidos se seleccionan del grupo que consiste de 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6- il)metilamino]-2pirimidinil]amino]-2- metilbenzolsulfonamida, [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin- 4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1- carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; 1-(2-cloro- 4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son adecuados para uso en tratamiento proporcionados aquí incluyen aquellos inhibidores de VEGF-R2 que proporcionan eficacia cuando se administran una vez cada semana. Los compuestos que proporcionan una exposición ocular elevada y una eliminación rápida del plasma son adecuados para uso de acuerdo con la invención.

En un aspecto, la invención proporciona usos de inhibidores de VEGR-R2 seleccionados del grupo que consiste de 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2 pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida, [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3- il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil- 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (5-ciclopropil-isoxazol-3- il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7- Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1- carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2Hpirazol- 3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetilpirimidin- 4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en la fabricación de un medicamento oral para dosificación a un paciente una vez cada 5 a 21 días, una vez cada 5 a 14 días, una vez cada 6 a 10 días, una vez cada 6, 7, o 8 días, o una vez cada 7 días. Dicho medicamento es adecuado para uso en el tratamiento de enfermedades vasculares oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de vena de la retina, y otros síntomas oftálmicos descritos adelante.

Los medicamentos de la invención también pueden ser adecuados para uso en el tratamiento de melanoma. Más particularmente, los medicamentos de la invención pueden ser adecuados para uso en el tratamiento de melanoma ocular.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica del porcentaje de inhibición contra la dosificación oral diaria del Compuesto 2 en el modelo CNV de rata;

La Figura 2 es un diagrama de barras de la inhibición de dos dosis del Compuesto 2 administrada en diferentes intervalos de dosificación a ratas en el modelo CNV del Ejemplo 1, 2, y 3;

La Figura 3 es una gráfica de tiempo de la concentración del Compuesto 1 en plasma, retina y copa ocular posterior de ratas Brown Norway administrado en una dosis oral única de 30 mg/kg en el tiempo de 0 horas;

La Figura 4 es una gráfica de tiempo de la concentración del Compuesto 2 en plasma, retina y copa ocular posterior de ratas Brown Norway administrado en una dosis oral única de 10 mg/kg en el tiempo de 0 horas;

La Figura 5 es una gráfica de tiempo de la concentración del Compuesto 6 en plasma, retina y copa ocular posterior de ratas Brown Norway administrado en una dosis oral única de 0.3 mg/kg en el tiempo de 0 horas; y

La Figura 6 es una gráfica de tiempo de la concentración de Compuesto de Referencia 9 en plasma, retina y copa ocular posterior de ratas Brown Norway administrado en una dosis oral única de 10 mg/kg en el tiempo de 0 horas.

Descripción detallada de la invención

La invención se dirige a determinados regímenes dosificación para el tratamiento seguro y eficaz de enfermedades vasculares oculares mediante administración de un inhibidor de VEGF-R2 seleccionado del grupo que consiste de 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol- 6-il)metilamino]-2 pirimidinil]amino]-2- metilbenzolsulfonamida, [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin- 4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometilfenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

1-(2-cloro- 4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se administra dicho inhibidor VEGF-R2 una vez cada cinco días o menos frecuentemente, una vez cada 5 a 21 días, una vez cada 5 a 14 días, una vez cada 6 a 10 días, o una vez cada 6, 7 o 8 días. Los Solicitantes han encontrado sorprendentemente que determinados inhibidores de VEGF-R2 que exhiben una exposición ocular elevada sostenida, y una eliminación sistémica rápida, son particularmente adecuados para uso en los regímenes de dosificación poco frecuentes de la invención, incluyendo los regímenes de dosificación una vez por semana proporcionados aquí. Los inhibidores de VEGF-R2 que exhiben una exposición ocular selectiva sostenida permiten tener métodos de terapia y medicamentos que se administran con poca frecuencia a un paciente que los necesite.

En un aspecto, la invención proporciona un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento farmacéutico oral para uso en el tratamiento de una enfermedad vascular oftálmica, en donde el medicamento es para uso en regímenes de dosificación en los cuales se administran dosis secuenciales por lo menos 5 días aparte y en donde el inhibidor VEGF-R2 se selecciona del grupo que consiste de 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2 pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida, [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3- il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico; (-)-5-((S)-7- (5-ciclopropil-isoxazol-3- il)-amida de ácido Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; [5-(1-metil-ciclopropil)-2Hpirazol- 3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y (3-trifluorometil- fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil- pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El uso del primer aspecto de la invención, la enfermedad vascular ocular es degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de vena de la retina, retinopatía diabética, edema macular, o edema macular diabético.

El uso del primer aspecto de la invención en donde se administran las dosis secuenciales 6, 7, 8, o 9 días aparte. En determinadas realizaciones, se administran las dosis secuenciales 7 días aparte.

En determinadas realizaciones, el inhibidor VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención es [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8- tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el inhibidor VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención es 1-(2-cloro- 4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o el inhibidor VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención es 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil] amino]-2-metilbenzolsulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable.

[5-(1-metil-ciclopropil)- 2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico y 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3- il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable son particularmente adecuados para uso de acuerdo con la invención.

La dosificación oral periódica de los inhibidores de VEGF-R2 descritos anteriormente en donde la periodicidad de la dosificación una vez cada cinco días, una vez cada 6 días, dosificación semanal o dosificación cada dos semanas, proporcionan eficacia contra enfermedades vasculares oculares, que incluyen degeneración macular relacionada con la edad, pero reducen exposición sistémica, por ejemplo, plasma, del compuesto cuando se compara con la administración diaria. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se espera que la exposición sistémica reducida reduzca los efectos secundarios sistémicos asociados con la administración oral del inhibidor de VEGF-R2. Por ejemplo, el Compuesto 2 que se dosifica oralmente cada 6 o 7 días tiene un perfil de seguridad mejorado en comparación con el Compuesto 2 administrado mediante dosificación diaria, dosificación cada 2 días o dosificación cada 4 días. Véase, Ejemplos 6 a 9 adelante.

La invención también incluye el uso de un inhibidor de VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención para tratar o prevenir la enfermedad vascular ocular en un paciente que comprende la administración de una dosis semanal de dicho inhibidor de VEGF-R2 en la que la dosis semanal está entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 800 mg o más preferiblemente 0.5 a 500 mg. La dosis semanal preferida variará dependiendo del inhibidor de VEGF-R2 específico administrado y el tamaño del paciente. En determinadas realizaciones, una dosis humana semanal eficaz de pazopanib está entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 800 mg, o preferiblemente entre aproximadamente 30 mg a aproximadamente 400 mg, y de tivozanib está entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 5 mg, o preferiblemente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 2 mg. En otras realizaciones, una dosis semanal humana eficaz de [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8- tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o [5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3- il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico está entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 300 mg o preferiblemente entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg. En otras realizaciones, una dosis humana semanal eficaz de (3- trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico está entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg. En otras

realizaciones, una dosis humana semanal eficaz de (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico está entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg. En otras realizaciones, una dosis humana semanal eficaz de (5-ciclopropil-isoxazol-3- il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil- 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico está entre 0.1 mg y aproximadamente 5 mg.

"Enfermedad vascular ocular", como el término se utiliza aquí, pretende referirse a una enfermedad ocular de la coroides, esclerótica, retina o tejido relacionado que incluye vasos sanguíneos o linfáticos anormales o excesivos. Determinadas enfermedades vasculares oculares que se pueden tratar o prevenir mediante incluyen degeneración macular relacionada con la edad neovascular y seca, atrofia geográfica, retinopatía serosa central, edema macular quistoide, retinopatía diabética, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, rubeosis del iris, retinopatía de prematuridad, oclusión central o ramificada de las venas de la retina, neovascularización/ edema de retina inflamatorio/infeccioso (por ejemplo, uveítis posterior, sarcoidosis, toxoplasmosis, histoplasmosis, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, coroiditis multifocal, uveítis crónica, tuberculosis, sífilis, coroidopatia interna puntiforme y multifocal), retinoblastoma, melanoma, tumores oculares, desprendimiento de retina, neovascularización miópica, estrías angioides, enfermedad de Eales, enfermedad de Coats, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, retinopatía isquémica (oclusión de la arteria de retina, de Takayasu, oclusión de arteria carótida), y ruptura de coroidea. En determinadas realizaciones, la invención incluye el inhibidor VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad húmeda y seca, retinopatía diabética, edema macular diabético, oclusión de vena de la retina central y oclusión de vena de la retina ramificada.

En determinados aspectos, el inhibidor de VEGF-R2 para uso de acuerdo con la invención también es adecuado para uso en el tratamiento o prevención de melanoma.

Como se utiliza aquí, el término "copa ocular posterior" se refiere al complejo de epitelio de pigmento de retina, coroides y esclerótica.

Como se utiliza aquí, el término "dosis equivalente" se refiere a una dosis en una rata que se correlaciona con una dosis similarmente efectiva en un paciente o sujeto, por ejemplo, una dosis similarmente efectiva en un humano. Por ejemplo, una dosis equivalente humana se puede correlacionar entre rata y humano con base en estimaciones del área de superficie corporal o en otros factores a escala. En un ejemplo no limitante, una dosis de 10 mg/kg administrada oralmente en una rata se proyecta para correlacionarla con una dosis de 100 mg para un humano de 70 kg. Las correlaciones de dosis final entre las especies de rata y el sujeto (es decir, humano) pueden depender de diversas propiedades biológicas, que incluyen propiedades farmacocinéticas, metabolismo, disponibilidad biológica, y similares, que son muy conocidas en la técnica.

Como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido o a una sal de adición de base de un compuesto para uso de acuerdo con la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que, normalmente no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o de bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Como se utiliza aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retardan la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, que serían conocidos por aquellos

expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición, Mack Printing Company, 1990, péptido. 1289- 1329). Excepto hasta donde cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto para uso de acuerdo con la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducir o inhibir una enzima o una actividad de proteína, o mejorar los síntomas, aliviar las afecciones, ralentizar o retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto para uso de acuerdo con la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectivo para: (1) por lo menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por VEGF-R2, o (ii) asociada con actividad del VEGF-R2, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) del VEGF-R2; o (2) reducir o inhibir la actividad del VEGF-R2; o (3) reducir o inhibir la expresión del VEGF-R2. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto para uso de acuerdo con la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para por lo menos reducir o inhibir parcialmente la actividad del VEGF-R2; o para por lo menos reducir o inhibir parcialmente la expresión del VEGF-R2. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva", como se ilustra en la realización anterior para el VEGF-R2, también se aplica en los mismos significados a cualquier otra proteína/péptido/enzima relevante, tal como el VEGF-R2, u otros VEGF-R2, y similares.

Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza aquí, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico que incluyen aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento, si dicho sujeto se beneficiaría de forma biológica o médica, o en calidad de vida, con dicho tratamiento.

Como se utiliza aquí, los términos "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se considerará que cubren tanto el singular como el plural, a menos que aquí se indique lo contrario o que se contradiga claramente por el contexto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable para administración oral. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden constituir en una forma sólida (que incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (que incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos se pueden recubrir con película o con cubierta entérica de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto para uso de acuerdo con la invención en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son cubiertos o no cubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, y de esta forma proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se pueden emplear materiales de retardo, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos in vitro e in vivo.

La siguiente es una descripción solo a manera de ejemplo.

Tabla 1	
Compuesto #	Nombre IUPAC
1	5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida (Pazopanib)
2	metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro- [5-(1-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico
3	(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico
4	(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico
5	meti)-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4- [5-(1-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico
6	1-(2-cloro-4-((6,7-dimethoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea (Tivozanib)
7	(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico
Compuesto de Referencia 8	(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico

Tabla 1	
Compuesto #	Nombre IUPAC
Compuesto de Referencia 9	4-[4-[[4-cloro-3-(trifluoromethil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida (sorafenib)
Compuesto de Referencia 10	(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico

Ejemplo 1: Modelo de Neovascularización Coroidea (CNV) inducida por Láser en rata; Administración diaria

A ratas Brown Norway de tres meses de edad se les administró placebo o agente activo de la Tabla 1 en la concentración de dosificación y formulación especificada en la Tabla 2 más adelante, aproximadamente una hora antes de la aplicación del láser. Se dilataron los ojos de las ratas con una gota de fenilefrina y ciclopentolato (Altaire Pharmaceuticals inc. Aqueboque, NY y Akorn Inc. Lake Forest, IL) y luego se inmovilizaron. Cada ojo recibió cuatro quemaduras de láser de 2 a 3 diámetros de disco del nervio óptico con un láser Oculight GLx de 532 nm (Iridex). Cada grupo de estudio tenía 10 ratas, 20 ojos, y 80 puntos de datos. Una fotocoagulación exitosa con láser indujo una burbuja de vaporización.

Después de ataque con láser, se administró a las ratas placebo o los compuestos de la Tabla 1 en la concentración de dosificación y formulación especificada en la Tabla 2 diariamente desde el día 1 hasta el día 11 o 12. Inmediatamente antes de recolectar los ojos, se inyectó a los roedores intravenosamente un marcador vascular de iso-tiocianato de fluoresceina (FITC) de dextrano de 2,000 kd. Se recolectaron los tejidos aproximadamente 24 horas después de que se les administró la dosis.

Se fijaron los ojos con paraformaldehido al 4% y los complejos de epitelio de pigmento de retina (RPE)/coroides/ esclerótica se disecaron y se colocaron sobre portaobjetos de microscopio. Se capturaron imágenes fluorescentes de cada lesión de neovascularización coroidea (CNV) y se cuantificaron las áreas con lesión sobre datos enmascarados usando el software Axiovision (Versión 4.5 Zeiss). Se analizaron las diferencias entre grupos mediante un análisis de varianza de un solo sentido (ANOVA) con un análisis post-hoc de Neuman-Keuls (Prism v 4.02 por GrafPad Software, Inc. La Jolla CA). Se define aquí la eficacia como la reducción en el porcentaje en el área de CNV (CNV) después del tratamiento en comparación con placebo.

La Figura 1 es una gráfica del diagrama ED_{50}/ED_{90} de la administración diaria del Compuesto 2 en el modelo de rata del Ejemplo 1. El Compuesto 2 exhibe una inhibición dependiente de dosis con la dosificación diaria. En un régimen de dosificación diaria, la ED_{50} para el Compuesto 2 fue de 3.3 mg/kg y la ED_{90} fue de 13.0 mg/kg. ED_{50} significa que el área de CNV es 50% más pequeña que el área de CNV en controles tratados con vehículo, y de forma similar el ED_{90} es 90% más pequeño. N se refiere al número de estudios de CNV en ratas individuales que se completaron para una dosis particular del Compuesto 2. Cada grupo consistió de 10 ratas, 4 quemaduras de láser/ojo, y 80 puntos de datos/grupo. La duración del ensayo fue de 11 o 12 días después del láser (1 mg/kg n = 2, 3 mg/kg n = 5, 10 mg/kg n = 7, 30 mg/kg n = 1).

Tabla 2				
Compuesto #	Formulación	mg/kg	% de Eficacia diaria (Ej. 1)	% de Eficacia Semanal (Ej. 3)
1	A	30	42	50
2	A	10	87	71
3	A	1	63	57
4	A	0.3	96	50
5	A	10	85	50

Tabla 2				
Compuesto #	Formulación	mg/kg	% de Eficacia diaria (Ej. 1)	% de Eficacia Semanal (Ej. 3)
6	A	0.3	79	40
6	A	1	96	90
7	A	3	96	46
Compuesto de Referencia 8	A	3	88	26
Compuesto de Referencia 9	B	3	90	26
Compuesto de Referencia 10	A	1	88	23
A = 0.5% de metilcelulosa, 0.1%, tween 80 en agua B = 10% de etanol 90% PEG400 La eficacia se mide como el porcentaje de reducción en el área de CNV en animales tratados con el compuesto en comparación con el vehículo de control.				

Ejemplo 2: Modelo de neovascularización coroidea (CNV) inducida por láser en rata; Administración cada 2, 4 o 6 días

A Ratas Brown Norway de tres meses de edad se les administró placebo o suspensión de ya sea 3 o 10 mg/kg del Compuesto 2 en 0.5% de metilcelulosa y 0.1%, de Tween 80 en agua, aproximadamente una hora antes de la aplicación del Láser. Se dilataron los ojos de las ratas con una gota de fenilefrina y ciclopentolato (Altaire Pharmaceuticals inc. Aquebogue, NY y Akorn Inc. Lake Forest, IL) y luego se inmovilizaron. A cada ojo se le administró cuatro quemaduras de láser de 2 a 3 diámetros de disco del nervio óptico con un Láser Oculight GLx de 532 nm (Iridex). Una fotocoagulación exitosa con láser indujo una burbuja de vaporización. Cada grupo de estudio tenía 10 ratas, 20 ojos y 80 puntos de datos.

Después del ataque con Láser, se administró a las ratas el placebo o 3 o 10 mg/kg del Compuesto 2 una vez cada 2 días, cada 4 días, o cada 6 días. Inmediatamente antes de recolectar los ojos, se inyectó intravenosamente a los roedores un marcador vascular de dextrano isotiocianato de fluoresceína (FITC) 2,000 kd. Se recolectaron los tejidos aproximadamente 24 horas después de que se administró la última dosis. Cuando se dosificaron cada dos días, terminaron los estudios en el día 11 después del Láser. Cuando se dosificaron cada cuatro o seis días, terminaron los estudios en el día 13 después del Láser

Se fijaron los ojos con paraformaldehido al 4% y los complejos RPE/coroides/ esclerótica se disecaron y se colocaron sobre portaobjetos de microscopio. Se capturaron imágenes fluorescentes de cada lesión de CNV y se cuantificaron las áreas con lesión sobre datos enmascarados utilizando el software Axiovisión (Versión 4.5 Zeiss). Se analizaron las diferencias entre grupo, mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un análisis post-hoc de Neuman-Keuls (Prism versión 4.02 por GrafPad Software, Inc. La Jolla CA).

Aquí se define la eficacia como la reducción en el porcentaje en el área de CNV después del tratamiento en comparación con el placebo.

Ejemplo 3: Modelo de Neovascularización Coroidea (CNV) inducida por Láser en rata; Administración semanal

A Ratas Brown Norway de tres meses de edad se les administró placebo o el agente activo de la Tabla 1 en la concentración de dosificación y formulación especificada en la Tabla 2 anterior, aproximadamente una hora antes de la aplicación del Láser. Se dilataron los ojos de las ratas con una gota de fenilefrina y ciclopentolato (Altaire Pharmaceuticals inc. Aqueboque. NY y Akorn Inc. Lake Forest, IL) y luego se inmovilizaron. A cada ojo se le

administró cuatro quemaduras de Láser de 2 a 3 diámetros de disco del nervio óptico con un Láser Oculight GLx de 532 nm (Iridex). Cada grupo de estudio tenía 10 ratas, 20 ojos y 80 puntos de datos. Una fotocoagulación exitosa con Láser indujo una burbuja de vaporización.

Después del ataque con Láser, se administraron a las ratas los compuestos de la Tabla 1 formulados como se especifica en la Tabla 2, o placebo, en los días 6 y 13. Inmediatamente antes de recolectar los ojos, se inyectó a los roedores intravenosamente un marcador vascular de dextrano isotiocianato de fluoresceína (FITC) 2,000 kd. Se recolectaron los tejidos aproximadamente 24 horas después de que se administró la última dosis.

Se fijaron los ojos con paraformaldehído al 4% y los complejos de RPE/coroides/ esclerótica se disecaron y se colocaron sobre portaobjetos de microscopio. Se capturaron imágenes fluorescentes de cada lesión CNV y se cuantificaron las áreas con lesión sobre datos enmascarados utilizando el software Axiovisión (Versión 4.5 Zeiss). Se analizaron las diferencias entre grupo mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un análisis post-hoc de Neuman-Keuls (Prism versión 4.02 por GrafPad Software, Inc. La Jolla CA). Aquí se define la eficacia como la reducción en el porcentaje en el área de CNV después del tratamiento en comparación con el placebo.

La Figura 2 es un diagrama de barras de la inhibición de dos dosis del compuesto 2 administradas a diferentes intervalos de dosificación a ratas en el modelo CNV de los Ejemplos 1, 2, y 3. Se observó una confidencia estadística de $p<0.001$ contra el vehículo para todos los regímenes de dosificación de 10 mg/kg y 3 mg/kg dosificados diariamente y cada 2 días. No se observó diferencia estadísticamente significativa para la dosis de 3 mg/kg administrada cada 4, 6, o 7 días en comparación con el vehículo.

El Compuesto 2 administrado en 10 mg/kg cada 2 días, 4 días, 6 días, produjo una eficacia equivalente a la dosificación diaria en el modelo CNV de rata de los Ejemplos 1 y 2. La administración diaria del Compuesto 2 proporciona una eficacia ligeramente más baja en comparación con la administración diaria de la dosis de 10 mg/kg.

Se realizaron estudios para ver si una dosis menor que la dosificación diaria con el Compuesto 2 proporcionaría eficacia. La Figura 2 es un diagrama de barras que resume los resultados de eficacia para la administración de 3 mg/kg o de 10 mg/kg del Compuesto 2 en los modelos de CNV de Láser en rata de los Ejemplos 1, 2, y 3. El Compuesto 2 se dosificó diariamente o cada 2, 4, 6 y 7 días en 3 y 10 mg/kg en el modelo de CNV de Láser en rata. En cada estudio, se dio la dosis final 24 horas antes de la recolección del tejido. La duración del estudio fue de 11 a 14 días, y se especifica en los Ejemplos 1 a 3. Se observó una confidencia estadística de $p<0.001$ contra vehículo para todos los regímenes de dosificación de 10 mg/kg y de 3 mg/kg dosificados diariamente y cada 2 días. Se observó una confidencia estadística de $p> 0.05$ contra vehículo para 3 mg/kg dosificados cada 4, 6 y 7 días.

Todos los compuestos probados en los Ejemplos 1 y 3 exhiben alguna eficacia cuando se dosifican semanalmente, en comparación con diariamente. Los Compuestos 1, 2, 3, y 6 exhiben el mayor nivel de eficacia en periodos de tiempo prolongados entre la administración secuencia1 del compuesto. Los Compuestos de Referencia 8, 9 y 10 exhibieron la menor eficacia cuando se administraron en un régimen de dosificación semanal.

Ejemplo 4: Modelo de neovascularización coroidea (CNV) inducida por Láser en rata; Administración de una única dosis

A Ratas Brown Norway de tres meses de edad se les aplicó Láser y no se trataron inicialmente con placebo o con el agente activo. Se dilataron los ojos de las ratas con una gota de fenilefrina y ciclopentolato (Altaire Pharmaceuticals inc. Aquebogue, NY v Akorn Inc. Lake Forest, IL) y luego se inmovilizaron. A cada ojo se le administró cuatro quemaduras de Láser de 2 a 3 diámetros de disco del nervio óptico con un Láser Oculight GLx de 532 nm (Iridex). Cada grupo de estudio tenía 10 ratas, 20 ojos y 80 puntos de datos. Una fotocoagulación exitosa con Láser indujo una burbuja de vaporización.

En ya sea el día 13 o el día 21 después del ataque con Láser, se administró a las ratas placebo o 10 mg/kg de una suspensión del Compuesto 2 en 0.5% de metilcelulosa y 0.5% de Tween 80 % y en agua. Inmediatamente antes de recolectar los ojos, se inyectó a los roedores intravenosamente un marcador vascular de dextrano isotiocianato de fluoresceína (FITC) 2,000 kd. Se recolectaron los tejidos aproximadamente 24 horas después de que se administró la única dosis. Es decir, los estudios se terminaron ya sea en el día 14 o en el día 22 después del láser.

Se fijaron los ojos con 4% de paraformaldehído y los complejos de RPE/coroides/esclerótica se disecaron y se colocaron sobre portaobjetos de microscopio. Se capturaron imágenes fluorescentes de cada lesión de CNV y se cuantificaron las áreas con lesión sobre datos enmascarados utilizando el software Axiovisión (Versión 4.5 Zeiss). Se analizaron las diferencias entre grupo mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un análisis post-hoc de Neuman-Keuls (Prism versión 4.02 por GrafPad Software, Inc. La Jolla CA). Aquí se define la eficacia como la reducción en el porcentaje en el área de CNV después del tratamiento en comparación con el placebo.

Se administró el Compuesto 2 o el placebo como una única dosis oral en cualquiera del día 13 o el día 21 después del Láser. Se midió el área de CNV en el día 14 y en el día 22 en los dos experimentos. Se inhibió la CNV en un 49% (única dosis en el día 13) y en un 43% (única dosis en el día 21), respectivamente, en comparación con ratas a las que les se administró placebo. ($p<0.001$ contra vehículo).

Ejemplo 5: PK ocular en Ratas Brown Norway después de administración de una única dosis oral

A Ratas Brown Norway de tres meses de edad se les administró oralmente un agente activo de la Tabla 1 en la concentración de dosificación y formulación especificada en la Tabla 3 que se encuentra adelante. Se recolectaron tejidos oculares y plasma de 2 ratas por cada agente activo a las 6, 24, 48, 72, 96, 120 y 144 horas después de dosificación. Los tejidos oculares recolectados fueron la retina y la copa ocular posterior. En cada punto del tiempo se midieron los niveles de fármaco en 4 retinas individuales, 4 copas oculares posteriores individuales, y 2 muestras de plasma individuales.

Se homogeneizaron los tejidos oculares, y se precipitaron las proteínas en plasma, y se analizó la concentración del fármaco mediante LC-MS/MS. En la Tabla 4 se enumeran las exposiciones en la retina, la copa ocular posterior (PEC) y plasma para los Compuestos 1, 2, 6 y el Compuesto de Referencia 9, como las mediciones del área bajo la curva (AUC).

Tabla 3

Compuesto	Formulación	Dosis
Compuesto 1	B	30 mg/kg
Compuesto 2	A	10 mg/kg
Compuesto 6	B	0.3 mg/kg
Compuesto de Referencia 9	A	10 mg/kg

A = 0.5% de metilcelulosa, 0.1%, tween 80 en agua

B = 10% de etanol 90% de PEG400

La Figura 4 es una gráfica de concentraciones del Compuesto 2 en la copa ocular posterior, retina y plasma. El Compuesto 2 mantuvo sustancialmente constante la concentración en los tejidos oculares (por ejemplo, retina y PEC) durante 7 días, pero se eliminó relativamente rápidamente del plasma. El Compuesto 2 tiene la relación más alta de exposición de retina con plasma de estos cuatro compuestos. El perfil farmacocinético del Compuesto 2 proporciona el fármaco libre en los tejidos oculares para sostener la eficacia farmacológica durante por lo menos 7 días. Se espera que la eliminación rápida del Compuesto 2 del plasma minimice los efectos sistémicos secundarios indeseables asociados con la inhibición del VEGF-R2. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se considera que la bifurcación de la exposición sistémica (por ejemplo, plasma) desde la exposición local ocular proporciona una eficacia local sostenida en el tratamiento de enfermedades vasculares oculares, al mismo tiempo que minimiza el riesgo de efectos secundarios sistémicos debidos a la concentración sistémica reducida del Compuesto 2.

La Figura 3 es una gráfica de concentraciones del Compuesto 1 en la copa ocular posterior, retina y plasma. El Compuesto 1 proporciona una exposición ocular sostenida en los tejidos de la copa ocular posterior durante por lo menos una semana. Sin embargo, el Compuesto 1 también exhibe una exposición aumentada en plasma durante el transcurso de toda la semana después de la administración.

La Figura 5 es una gráfica de concentraciones del Compuesto 6 en la copa ocular posterior, retina y plasma. El Compuesto 6 tiene el perfil ocular más similar al Compuesto 2. Sin embargo, el Compuesto 6 exhibe una relación menor de exposición de retina con el plasma que el Compuesto 2. En 0.3 mg/kg, el Compuesto 6 pierde el 39% de eficacia en la dosificación semanal en comparación con la dosificación diaria. En cambio, el Compuesto 2 pierde el 16% de eficacia en la dosificación semanal en comparación con la dosificación diaria en 10 mg/kg. Véase la Tabla 2.

La Figura 6 es una gráfica de concentraciones del Compuesto de Referencia 9 en la copa ocular posterior, retina y plasma. Las concentraciones en la copa ocular posterior, retina y plasma del Compuesto 9 son sustancialmente similares en cada punto del tiempo de muestreo. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se considera que la ausencia de eficacia cuando se administra el Compuesto de Referencia 9 en un régimen de dosificación de una

vez a la semana es provocada por las exposiciones similares en plasma y ocular, y por la disminución continua en la exposición ocular durante el transcurso de la semana.

Tabla 4				
Compuesto #	$AUC_{(última)}$PEC	$AUC_{(última)}$Retina	$AUC_{(última)}$ Plasma	Retina: plasma
1	6819346	132036	583270	0.2
2	726753	51865	7027	7.4
6	83544	2471	1204	0.6
Compuesto de Referencia 9	82003	95132	150824	2.1

Ejemplos 6 a 8. Estudios histopatológicos en Ratas Brown Norway dosificadas oralmente con el Compuesto 2

El Compuesto 2 o el vehículo se dosificaron oralmente como una suspensión en 0.5% de metilcelulosa y 0.1% de Tween 80 a Ratas Brown Norway en dosis que varían de 3 a 30 mg/kg. En un régimen de dosificación, se dieron suministraron dosis de 3, 10, y 30 mg/kg durante 14 días. Los animales de este grupo no recibieron una inyección terminal intravenosa de marcador vascular de dextrano isotiocianato de fluoresceína (FITC).

En los otros regímenes de dosificación, es decir, la dosificación cada 2, 4, o 6 días, las ratas tuvieron CNV inducida por Láser como se describe en el Ejemplo 2. Se realizaron necropsias limitadas así como análisis de CNV en las mismas ratas individuales. Comenzando en el día 0 (día de la aplicación del láser como se describió anteriormente) se dosificaron 10 mg/kg del Compuesto 2 cada 2 días durante 11 días, cada 4 días durante 13 días, o cada 6 días durante 13 días (resumidos en la Tabla 5). El vehículo se dosificó en los días en los que no se dosificó el Compuesto 2. A la terminación del estudio, los animales recibieron una inyección intravenosa de 500 µL de FITC-dextrano 2,000kd disuelto en PBS (12.5 mg/mL) aproximadamente 10 minutos antes de eutanasia. La inyección se suministró a las ratas para evaluación del área de vasculatura de la CNV como se describió.

Se realizó una necropsia limitada en 5 a 6 ratas/grupo de cada uno de estos estudios. Se recolectaron los riñones, corazón, cerebro, tracto gastrointestinal (estómago, duodeno, yeyuno, íleo, ciego, colon, y recto), páncreas, y ganglios linfáticos mesentéricos de cada animal. Los tejidos se fijaron en 10% de formalina regulada y se procesaron por rutina en portaobjetos de microscopio. Todos los tejidos se examinaron en el microscopio.

Tabla 5															
Nivel de dosis (mg/kg)	Día														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3[a]	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	Rec.
10[a]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	Rec.
30[a]	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	Rec.
10[b]	10	Veh	10	Veh	10	Veh	10	Veh	10	Veh	10	Rec.			
10[c]	10	Veh	Veh	Veh	10	Veh	Veh	Veh	10	Veh	Veh	Veh	10	Rec.	

Tabla 5															
Nivel de dosis (mg/kg)	Día														
10[c]	10	Veh	Veh	Veh	Veh	Veh	10	Veh	Veh	Veh	Veh	Veh	10	Rec.	

El número indica la dosificación en mg/kg que se suministró a cada grupo de ratas. “Veh” indica que se administró el vehículo oralmente en ese día. “Rec” indica que se recolectaron las muestras de las ratas. El superíndice ([a]) se refiere al Ejemplo 6, el superíndice ([b]) se refiere al Ejemplo 7, y el superíndice ([c]) se refiere al Ejemplo 8.

Ejemplo 6. Hallazgos histopatológicos en Ratas Brown Norway dando el Compuesto 2 diariamente durante 14 días

A Ratas Brown Norway se les administró diariamente una dosis de 3, 10 o 30 mg/kg durante 14 días de acuerdo con el programa ([a]) de la Tabla 5. Se presentaron cambios relacionados con el artículo de prueba en el páncreas en dosis ≥ 3 mg/kg/día, y en riñón y plexo coroideo de cerebro en dosis de ≥ 10 mg/kg/día. En el riñón, se presentó la glomerulopatía relacionada con el artículo de prueba en dosis de ≥ 10 mg/kg/día, mientras que en 30 mg/kg/día, se presentó aumento de gravedad de basofilía tubular e infiltrados inflamatorios. Se presentó necrosis de célula única del páncreas exocrina (células acinares y células ductales ocasionales) en dosis de ≥3 mg/kg/día. En el cerebro, se presentaron hialinización/edema del intersticio del plexo coroideo y desechos celulares que afectan a pequeñas arterias/arteriolas en dosis de ≥ 10 mg/kg/día. Los cambios pancreáticos adicionales incluyeron atrofia de células acinares y gránulos cimógenos disminuidos en dosis de ≥ 10 mg/kg/día.

Ejemplo 7. Hallazgos histopatológicos en Ratas Brown Norway dosificadas con el Compuesto 2 cada 2 días durante 11 días

A Ratas Brown Norway se les administró diariamente una dosis de 10 mg/kg durante 11 días de acuerdo con el programa ([b]) de la Tabla 5. Los cambios relacionados con el artículo de prueba en el grupo de dosificación cada 2 días incluyeron infiltrados inflamatorios mínimos que se asociaron con las arteriolas del plexo coroideo. En el riñón se presentó glomerulopatía mínima a ligera. Adicionalmente, se presentó una gravedad aumentada de basofilía tubular en comparación con los controles, y también aumentó la incidencia de infiltrados celulares inflamatorios. En el páncreas, fue evidente la necrosis de célula única acinar pancreática y de células ductales ocasionales.

Ejemplo 8. Hallazgos histopatológicos en Ratas Brown Norway dosificadas con el Compuesto 2 cada 4 o 6 días durante 13 días

A Ratas Brown Norway se les administró diariamente una dosis de 10 mg/kg durante 13 días de acuerdo con el programa ([c]) de la Tabla 5. Los cambios relacionados con el artículo de prueba en la dosificación del grupo de estudio de cada 4 días incluyeron de glomerulopatía mínima a leve, cambios mínimos del plexo coroideo (desechos celulares y/o hialinización/edema), y/o apoptosis mínima del páncreas exocrino. Adicionalmente, un único animal en el grupo de 10 mg/kg cada 4 días tuvo edema del intestino grueso que se caracterizó por la expansión de la lamina propia, difusamente, en una distribución circunferencial. Otro animal en el grupo de 10 mg/kg cada 4 días tuvo un área focal de hemorragia e inflamación en los músculos del recto que se consideró deberse al artículo de prueba.

Bajo las condiciones del estudio, los animales dosificados con 10 mg/kg cada 6 días no tuvieron cambios relacionados con el artículo de prueba.

Ejemplo 9. Hallazgos histopatológicos en Ratas Brown Norway dosificadas con el Compuesto 2 semanalmente durante 4 semanas

El Compuesto 2 o vehículo se dosificó oralmente como una suspensión en 0.5% de metilcelulosa y 0.1% de Tween 80 a ratas normales Brown Norway en dosis que varían de 3 a 30 mg/kg/semana (dosis dadas en los días 1, 8, 15, 22 y 29, n = 5 ratas/grupo, los detalles se señalan en la Tabla 6)

Tabla 6

Tratamiento	Día 1	8	15	22	29	30
Vehicle	X	X	X	X	X	Recolecta
3 mpk/semanalmente	X	X	X	X	X	Recolecta
10 mpk/semanalmente	X	X	X	X	X	Recolecta
30 mpk/semanalmente	X	X	X	X	X	Recolecta

x Indica el día que se administra dosis

Al finalizar el estudio, se realizó una necropsia completa y se examinó una lista selecta de tejidos y órganos para los grupos de control y de los dosificados con 30 mg/kg. Se examinaron las lesiones grandes y los tejidos objetivos potenciales (que incluyen riñón, cerebro, corazón y páncreas) de todos los animales. No se presentaron cambios microscópicos relacionados con los artículos de prueba.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento farmacéutico oral para uso en el tratamiento de una enfermedad vascular oftálmica, en donde el medicamento es para uso en regímenes de dosificación en los cuales se administran dosis secuenciales por lo menos 5 días aparte y en donde el inhibidor VEGF-R2 se selecciona del grupo que consiste de

[5-(1-metil-ciclopropil)- 2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida, 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 6-(6-Amino-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico;

(5-ciclopropil- isoxazol-3-il)-amida de ácido (-)-5-((S)-7-Acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-metil-ciclopropil)- 2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(5,6,7,8-Tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea; y

(3-trifluorometilfenil)-amida de ácido 6-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-naftaleno-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El uso de la reivindicación 1, en donde la enfermedad vascular oftálmica se selecciona del grupo que consiste de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión de vena de la retina, edema macular o edema macular diabético.

3. El uso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde se administran dosis secuenciales 6, 7, 8 o 9 días aparte.

4. El uso de uno cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, en donde se administran dosis secuenciales 7 días aparte.

5. El uso de uno cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor VEGF-R2 es [5-(1-metilciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-((S)-6-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4- d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El uso de uno cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor VEGF-R2 es 1-(2-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolin-4- il)oxi)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El uso de uno cualquiera de reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor VEGF-R2 es 5-[[4-[(2,3-Dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]- 2-pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Fig. 1

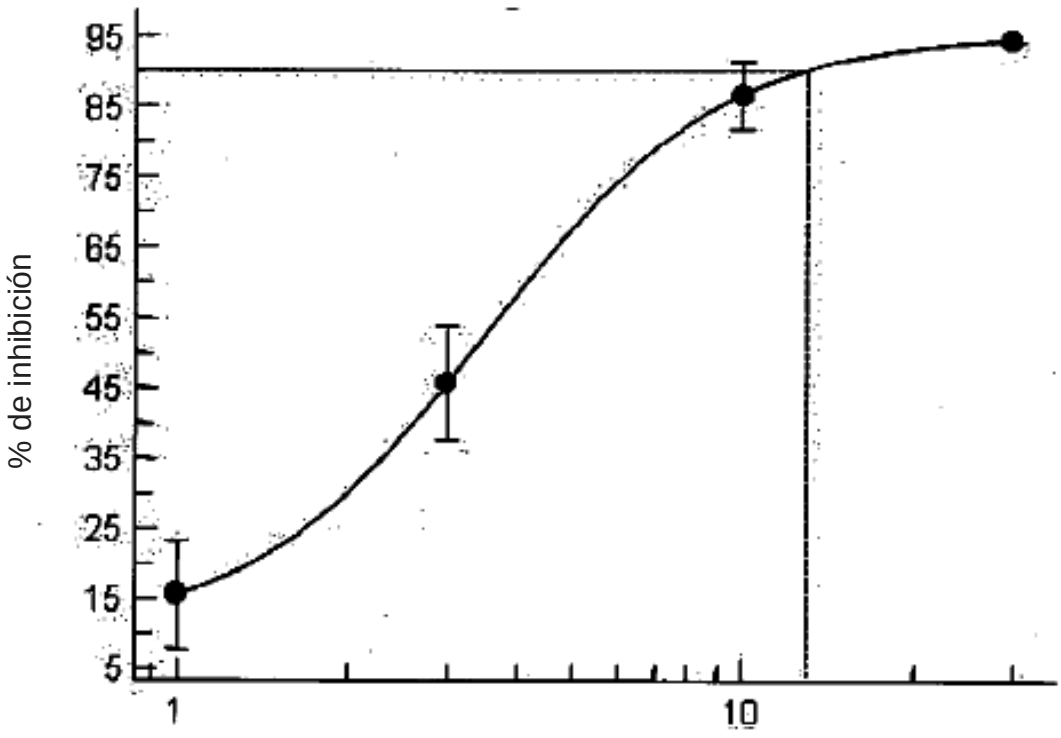

% de inhibición
95
85
75
65
55
45
35
25
15
5
1
10

FIG 2

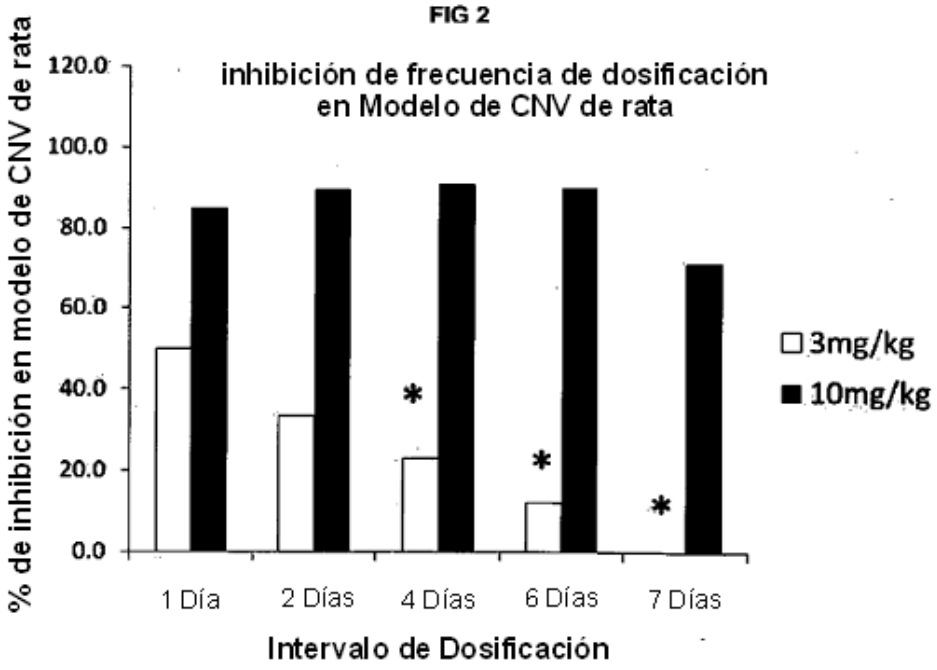

inhibición de frecuencia de dosificación
en Modelo de CNV de rata
% de inhibición en modelo de CNV de rata
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
3mg/kg
10mg/kg
1 Día
2 Días
4 Días
6 Días
7 Días
Intervalo de Dosificación

FIG 3

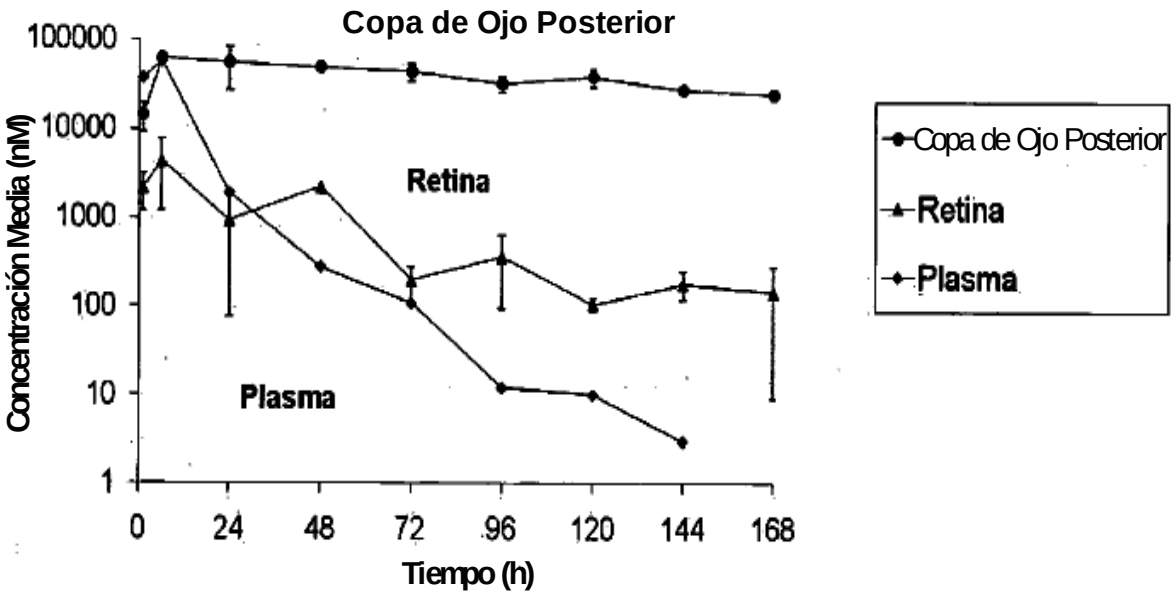

Copa de Ojo Posterior
Concentración Media (nM)
100000
10000
1000
100
10
1
Retina
Plasma
0
24
48
72
96
120
144
168
Tiempo (h)
Copa de Ojo Posterior
Retina
Plasma

FIG 4

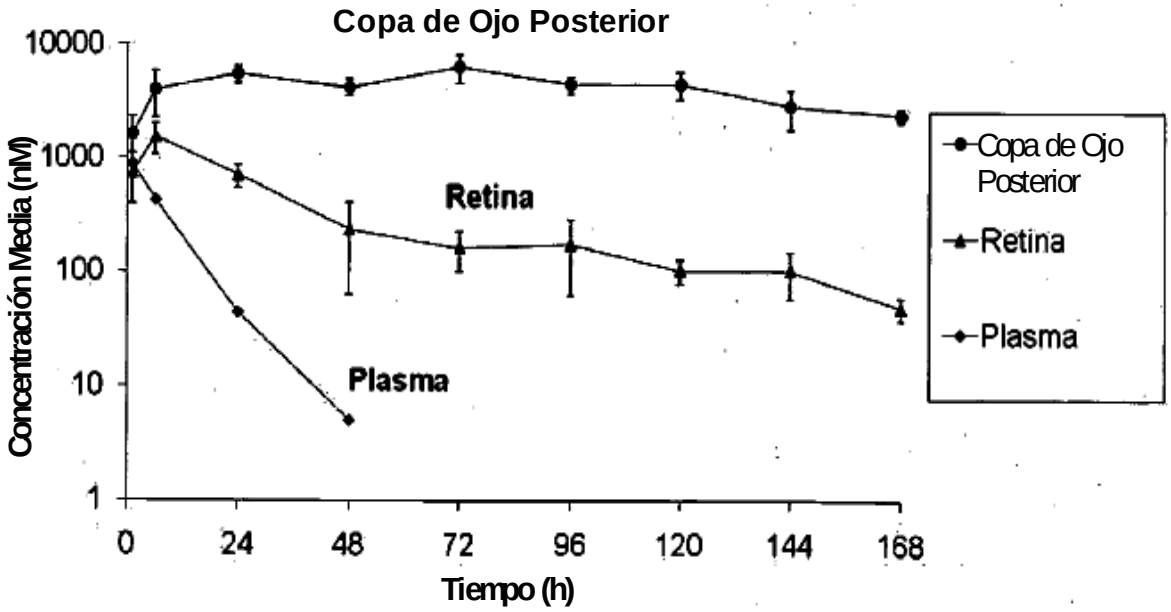

Copa de Ojo Posterior
Concentración Media (nM)
10000
1000
100
10
1
Retina
Plasma
0
24
48
72
96
120
144
168
Tiempo (h)
Copa de Ojo Posterior
Retina
Plasma

FIG 5

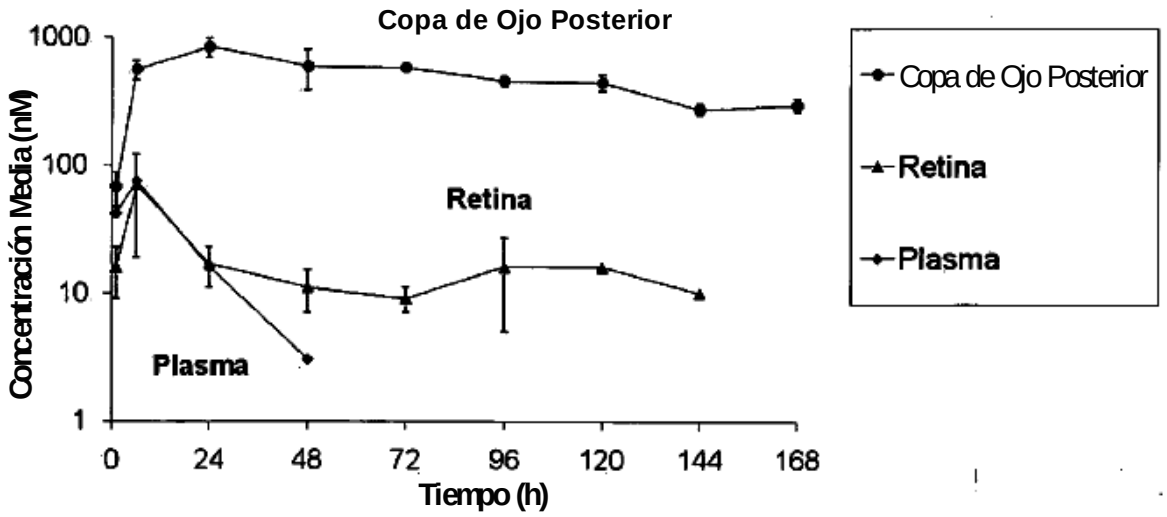
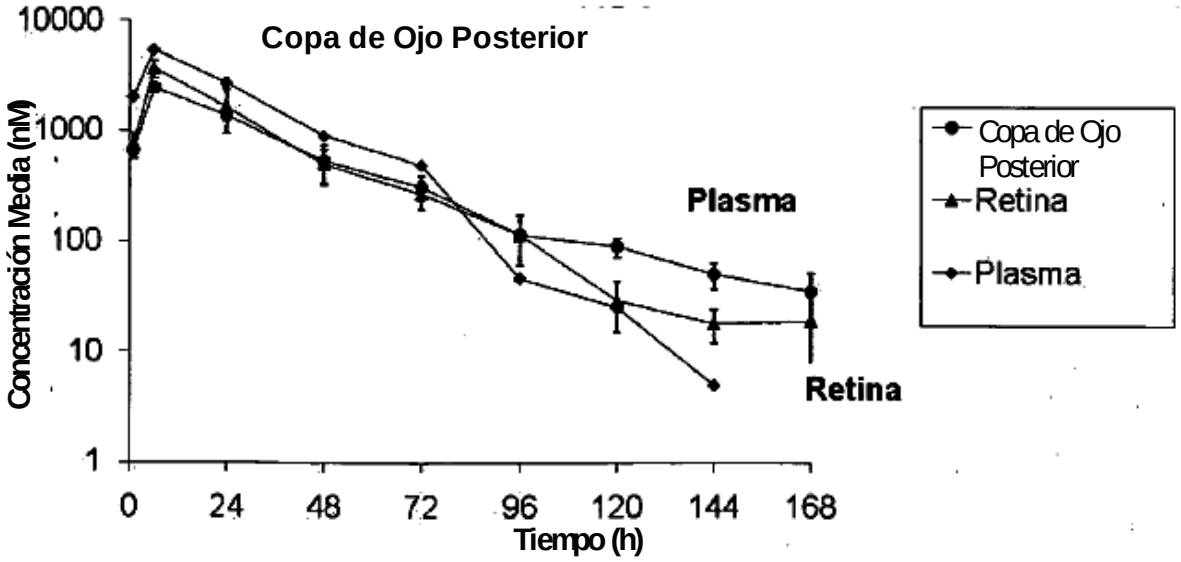

Copa de Ojo Posterior
Retina
Plasma
Concentración Media (nM)
1000
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
168
Tiempo (h)
Copa de Ojo Posterior
Retina
Plasma

FIG 6


Copa de Ojo Posterior
Plasma
Retina
Concentración Media (nM)
10000
1000
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
168
Tiempo (h)
Copa de Ojo Posterior
Retina
Plasma