



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 363**

51 Int. Cl.:
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03772489 .5**
96 Fecha de presentación : **10.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1536783**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

54 Título: **Formulaciones sólidas que comprenden un compuesto de indolinona.**

30 Prioridad: **10.09.2002 US 421133 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Strada Statale, 156 km. 50
04010 Latina, IT

72 Inventor/es: **Gatti, Paolo**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 309 363 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

Formulaciones sólidas que comprenden un compuesto de indolinona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona formulaciones para indolinonas tales como 2-indolinonas sustituidas con pirrol. La invención contempla adicionalmente sales farmacéuticamente activas, profármacos, derivados, y análogos de las indolinonas. También se proporcionan procedimientos de fabricar y usar formulaciones de la invención.

10 **Antecedentes de la invención**

La siguiente descripción de los antecedentes de la invención se proporciona para ayudar en comprender la invención, pero no se admite para describir o constituir técnica previa a la invención.

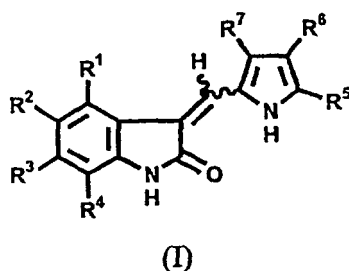
15 Diversos procedimientos están disponibles para administrar agentes terapéuticos a un paciente. Tales procedimientos incluyen administración parenteral, oral, ocular, nasal, tópica y transmucosal.

El documento WO 01/37820 se refiere a formulaciones para agentes farmacéuticos ionizables como ácidos libres o bases libres. Abdullah y col., [Powder Technology 102 (1999) 151-165] comunican sobre el uso de medidas de densidad aparente como indicadores de fluidez.

Hay una necesidad en la técnica de una formulación estable, uniforme de indolinonas que pueda formarse fácilmente en formas de dosificación y que esté sustancialmente libre de las desventajas de formulaciones descritas en la técnica previa. Un objeto de la invención es proporcionar una formulación de indolinona estable que pueda tomar forma fácilmente en una cápsula o comprimido oral.

Sumario de la invención

30 En un aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende 5-60% p/p de una indolinona de fórmula I:



45 en la que:

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, -(CO)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_rR¹⁶ y -C(O)NR⁸R⁹;

50 R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁵, arilo, heteroarilo y -S(O)₂NR¹³R¹⁴;

55 R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, arilo, heteroarilo, -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹⁴ y -S(O)₂R²⁰ (en los que R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y -NR¹³R¹⁴;

R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

60 R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁷ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁷ y -C(O)R¹⁰; o

65 R⁶ y R⁷ pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, y -(CH₂)₆-; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ deben ser -C(O)R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

ES 2 309 363 T3

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

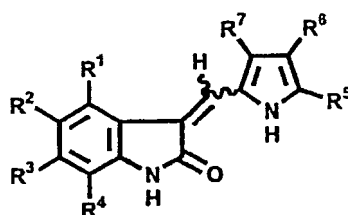
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende 5-60% p/p de una indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

ES 2 309 363 T3

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

5 R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

10 R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y arilo;

15 R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

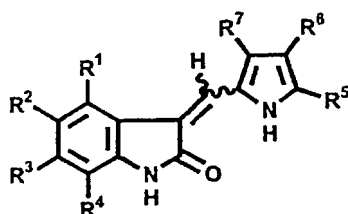
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

20 n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I; y

25 un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

30 En un tercer aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende 5-60% p/p de una indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

45 R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

50 R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

55 R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

60 R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

65 R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

ES 2 309 363 T3

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

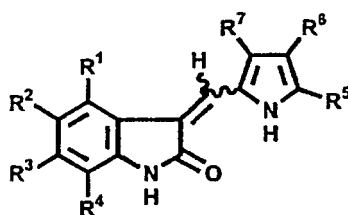
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende 5-60% p/p de la sal malato de una indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

ES 2 309 363 T3

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

5 R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

10 R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y arilo;

15 R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

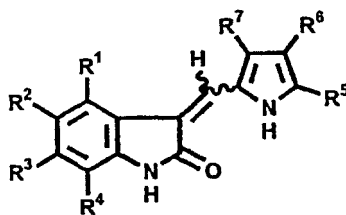
20 n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

25

En un quinto aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende un compuesto indolinona de fórmula I:

30



35

(I)

40

en la que:

45 R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

50 R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

55

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

60 R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

65 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

ES 2 309 363 T3

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

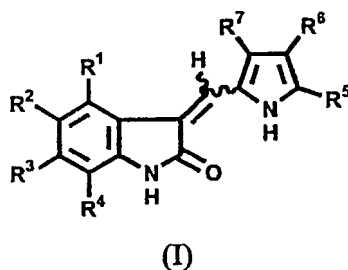
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que la densidad aparente de dicha formulación es al menos aproximadamente 0,50 kg/l.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende un compuesto indolinona de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

ES 2 309 363 T3

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

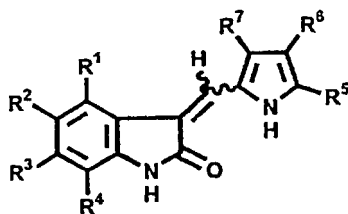
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que dicha formulación está en forma particulada, y en la que no más del 55% de las partículas tienen un tamaño de menos de 250 micrómetros.

En un séptimo aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende un compuesto indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

ES 2 309 363 T3

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

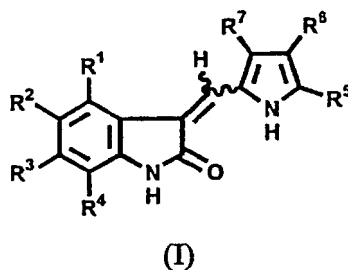
R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que dicha formulación está en forma particulada, y en la que el tamaño medio de partícula está entre 106 y 250 micrómetros.

En un octavo aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende la sal malato de un compuesto indolinona de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

ES 2 309 363 T3

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

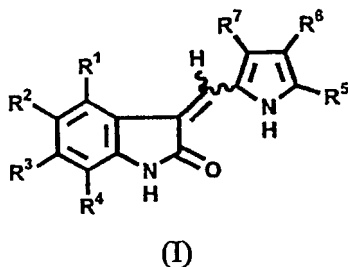
R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4;

en la que la densidad aparente de dicha formulación es aproximadamente 2 a aproximadamente 8 veces más alta que la densidad aparente de la sal malato del compuesto indolinona por sí misma.

En un noveno aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida, donde la formulación comprende 15-40% p/p de una indolinona de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

ES 2 309 363 T3

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y arilo;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

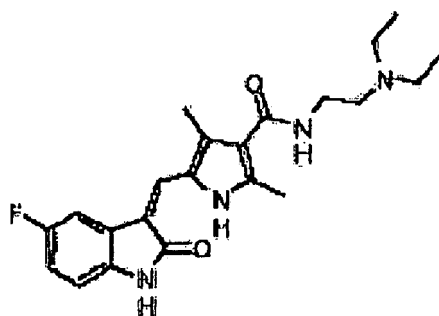
n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, la formulación del noveno aspecto de la invención comprende manitol como el diluyente, polivinilpirrolidona como el aglutinante, croscarmelosa de sodio como el disgregante y estearato de magnesio como el lubricante.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I en el noveno aspecto de la invención es:

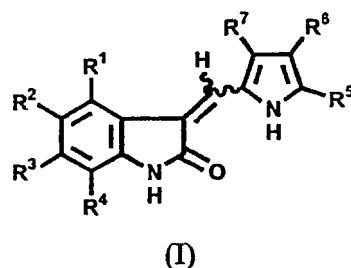


o una sal malato del mismo.

En una realización preferida, la formulación del noveno aspecto de la invención comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

En una realización preferida, la formulación del noveno aspecto de la invención no comprende un tensioactivo y/o un potenciador de flujo.

En un décimo aspecto, la invención se refiere a una formulación sólida que comprende un compuesto indolinona de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

ES 2 309 363 T3

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deban ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

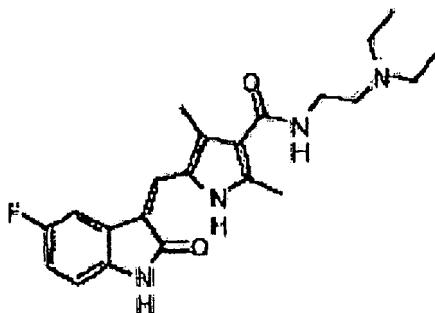
n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que la densidad aparente de dicha formulación es al menos aproximadamente 0,50 kg/l, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,60, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64, 0,65, 0,66, 0,67, 0,69 ó 0,7 kg/l.

En una realización preferida, la formulación del décimo aspecto de la invención tiene una razón de densidad aparente compactada a densidad aparente de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,30, aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,25, o aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,20, o aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,15.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I en el décimo aspecto de la invención es:



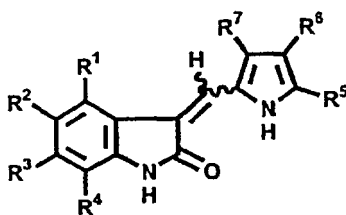
o una sal malato del mismo.

ES 2 309 363 T3

En una realización preferida, la formulación del décimo aspecto de la invención comprende 15-40% del compuesto de indolinona.

En una realización preferida, la formulación del décimo aspecto de la invención comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

En un undécimo aspecto la invención se refiere a una formulación sólida que comprende un compuesto de indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, -(CO)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_nR¹⁶ y -C(O)NR⁸R⁹;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁵, arilo, heteroarilo y -S(O)₂NR¹³R¹⁴;

R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, arilo, heteroarilo, -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹⁴ y -S(O)₂R²⁰ (en los que R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y -NR¹³R¹⁴;

R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁷ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁷ y -C(O)R¹⁰; o

R⁶ y R⁷ pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, y -(CH₂)₆-; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ deben ser -C(O)R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R¹⁰ es -N(R¹¹)(CH₂)_nR¹² o -NHCH₂CH(OH)CH₂R¹²;

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R¹² se selecciona del grupo constituido por -NR¹³R¹⁴, -N⁺(O⁻)R¹³R¹⁴, -N(OH)R¹³, y -NHC(O)R¹³;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R¹⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴ y -C(O)NR¹³R¹⁴;

R¹⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

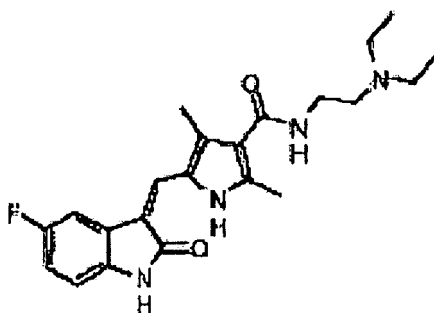
R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

5 en la que dicha formulación está en forma particulada; y en la que no más del 55% de las partículas tienen un tamaño menor de 250 micrómetros o el tamaño de partícula medio está entre 106 y 250 micrómetros.

10 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I en el undécimo aspecto de la invención es:

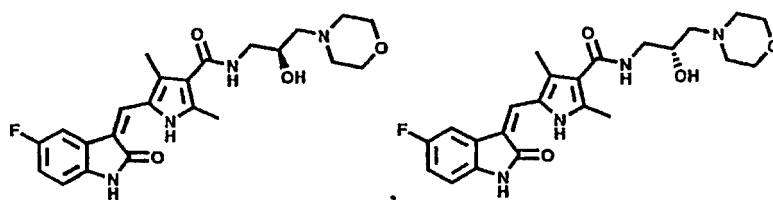


25 o una sal malato del mismo.

30 En una realización preferida, la formulación del undécimo aspecto de la invención comprende 15-40% del compuesto de indolinona.

En una realización preferida, la formulación del undécimo aspecto de la invención comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

35 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I en el noveno aspecto de la invención es:



40 o mezcla del mismo.

50 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las formulaciones parenterales y orales características de la invención actual comprenden una indolinona. En particular, las formulaciones ayudan a la administración de las indolinonas a pacientes en necesidad de tratamiento.

55 Las indolinonas de las realizaciones preferidas de la presente invención se pueden formular como cualquiera de las composiciones y formulaciones descritas en la presente invención. Las formulaciones preferidas actualmente comprenden una composición de indolinona en una composición oral sólida.

60 Definiciones

El término “indolinona” como se usa en el presente documento incluye 2-indolinona sustituidas con pirrol que, además de estar aparte de eso opcionalmente sustituidas tanto en las partes de pirrol como en las partes de 2-indolinona del compuesto, están necesariamente sustituidas en el resto de pirrol con el grupo -C(O)R¹⁰ en el que R¹⁰ es -NR¹¹(CH₂)_nR¹² o -NHCH₂CH(OH)CH₂R¹² en los que R¹¹ y R¹² están definidos en el presente documento. Además dentro del alcance de esta invención están sales farmacéuticamente activas, profármacos, derivados, y análogos de las indolinonas.

A menos que se estipule lo contrario los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados discutidos a continuación:

“Alquilo” hace referencia a un radical hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que un intervalo numérico; por ejemplo “1-20”, se estipule en el presente documento, eso significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener un átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Los grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono se refieren como grupos alquilo inferiores. Cuando dichos grupos alquilo inferiores carecen de sustituyentes, se refieren como grupos alquilo inferiores insustituídos. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, y similares. Lo más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, o *terc*-butilo, y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más, más preferiblemente uno a tres, incluso más preferiblemente uno a dos sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi inferior insustituido, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituido o alcoxi inferiores insustituídos, ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, heteroarilo de 5 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de nitrógeno y los átomos de carbono en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de nitrógeno (si están presentes) en el grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, mercapto, alquiltio inferior insustituido, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitró, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^{18}S(O)-$, $R^{18}S(O)_2-$, $-C(O)OR^{18}$, $R^{18}C(O)O-$, y $-NR^{18}R^{19}$, en los que R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior insustituido, trihalometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) insustituido, alquilenilo inferior insustituido, alquinilo inferior insustituido y arilo opcionalmente sustituido con uno o más, grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos.

Preferiblemente, el grupo alquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxilo, grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y los átomos de nitrógeno (si están presentes) en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y los átomos de nitrógeno en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno, dos o tres grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, o $-NR^{18}R^{19}$, en los que R^{18} y R^{19} están independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior insustituido. Incluso más preferiblemente el grupo alquilo está sustituido con uno o dos sustituyentes que son independientemente unos de otros hidroxilo, dietilamino, etilamino, dietilamino, dipropilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, alquilpiperazino 4-inferior, fenilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, triazinilo, y similares.

“Cicloalquilo” hace referencia a un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros todos carbono, un anillo bicíclico condensado de 5 miembros/6 miembros o de 6 miembros/6 miembros todos carbono o un grupo anillo condensado multicíclico (un sistema de anillo “condensado” quiere decir que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con el otro anillo en el sistema) en el que uno o más de los anillos pueden contener uno o más enlaces pero ninguno de los anillos tiene un sistema electrón pi completamente conjugado.

Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son preferiblemente uno o más, más preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo constituido por alquilo inferior insustituido, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior insustituido, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno o dos grupos independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituido o alcoxi inferior insustituido, ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno

o dos grupos independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituído o alcoxi inferior insustituído, heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo, estando los carbonos en el anillo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno o dos grupos independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituído o alcoxi inferior insustituído, heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno del grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno o dos grupos independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferiores insustituídos o alcoxi inferiores insustituídos, grupo heteroalíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando los átomos de carbono y de nitrógeno (si están presentes) en el grupo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, preferiblemente uno o dos grupos independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituído o alcoxi inferiores insustituídos, mercapto, alquiltio inferior insustituído, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más grupos, preferiblemente uno o dos grupos que son independientemente unos de otros grupos halo, hidroxilo, alquilo inferior insustituído o alcoxi inferior insustituído, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^{18}S(O)-$, $R^{18}S(O)_2-$, $-C(O)OR^{18}$, $R^{18}C(O)O-$, y $-NR^{18}R^{19}$ son como se definen anteriormente.

“Alquenilo” hace referencia a un grupo alquilo inferior, como se define en el presente documento, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, y similares.

“Alquinilo” hace referencia a un grupo alquilo inferior, como se define en el presente documento, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo, y similares.

“Arilo” hace referencia a un grupo monocíclico o a un grupo policíclico de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) todos de carbono de 1 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema electrón pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituido(s) son preferiblemente uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos, independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior insustituído, mercapto, alquiltio inferior insustituído, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^{18}S(O)-$, $R^{18}S(O)_2-$, $-C(O)OR^{18}$, $R^{18}C(O)O-$, y $-NR^{18}R^{19}$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente. Preferiblemente, el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

“Heteroarilo” hace referencia a un grupo monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos de anillo que contienen uno, dos, o tres átomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los restantes átomos de anillo C, y, además, teniendo un sistema electrón pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo insustituídos son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituído. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituido(s) es/son preferiblemente uno o más, más preferiblemente uno, dos, o tres, incluso más preferiblemente uno o dos, independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior insustituído, mercapto, alquiltio inferior insustituído, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^{18}S(O)-$, $R^{18}S(O)_2-$, $-C(O)OR^{18}$, $R^{18}C(O)O-$, y $-NR^{18}R^{19}$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente. Preferiblemente, el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

“Heteroalíclico” hace referencia a un grupo monocíclico o de anillos condensados que tiene en el/los anillo(s) de 5 a 9 átomos de carbono en los que uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o $S(O)_n$ (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los restantes átomos de anillo C. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema electrón pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos insustituídos son pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazino, y similares. El anillo heteroalíclico puede estar sustituido o insustituído. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituido(s) es/son preferiblemente uno o más, más preferiblemente uno, dos o tres, incluso más preferiblemente uno o dos, independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi inferior insustituído, mercapto, alquiltio inferior insustituído, ciano, acilo, tioacilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R^{18}S(O)-$, $R^{18}S(O)_2-$, $-C(O)OR^{18}$, $R^{18}C(O)O-$, y $-NR^{18}R^{19}$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente. Preferiblemente, el grupo heteroalíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

Preferiblemente, el grupo heteroalíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo inferior insustituído, trihaloalquilo, hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono o dialquilamino, carboxi, o N-sulfonamido.

ES 2 309 363 T3

“Heterociclo” o “heterociclo” quiere decir un radical cíclico saturado de 3 a 8 átomos de anillo en los que uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o S(O)_n (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los restantes átomos de anillo C, donde uno o dos átomos de C pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo carbonilo. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de carboxi o éster), haloalquilo, cianoalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilo, heteroaralquilo, -COR (donde R es alquilo), o -COOR donde R es (hidrógeno o alquilo). Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiranilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-etiloxicarbonilpiperazino, 3-oxopiperazino, 2-imidazolidona, 2-pirrolidinona, 2-oxohomopiperazino, tetrahidropirimidin-2-ona, y los derivados de los mismos. Preferiblemente, el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo inferior insustituido, alquilo inferior sustituido con carboxi, hidroxiéster, mono o dialquilamino.

“Hidroxilo” hace referencia a un grupo -OH.

“Alcoxi” hace referencia tanto a un grupo -O-(alquilo insustituido) como a un grupo -O-(cicloalquilo insustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y similares.

“Arioxi” hace referencia tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, como se definen anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y derivados de los mismos.

“Mercapto” hace referencia a un grupo -SH.

“Alquiltio” hace referencia tanto a un grupo -S-(alquilo insustituido) como a un grupo -S-(cicloalquilo insustituido). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.

“Alriltio” hace referencia tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, y similares y derivados de los mismos.

“Acilo” hace referencia a un grupo -C(O)-R”, donde R” está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior insustituido, trihalometilo, cicloalquilo insustituido, arilo opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por grupos alquilo inferior insustituido, trihalometilo, alcoxi inferior insustituido, halo y -NR¹⁸R¹⁹, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por grupos alquilo inferior insustituido, trihaloalquilo, alcoxi inferior insustituido, halo y -NR¹⁸R¹⁹ y heteroalíclico (unido a través de un carbono de anillo) opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por grupos alquilo inferior insustituido, trihaloalquilo, alcoxi inferior insustituido, halo y -NR¹⁸R¹⁹. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, benzofilo, y similares.

“Aldehído” hace referencia a un grupo acilo en el que R” es hidrógeno.

“Tioacilo” hace referencia a un grupo de -C(S)-R”, con R” como se define en el presente documento.

“Éster” hace referencia a un grupo -C(O)O-R” con R” como se define en el presente documento excepto en que R” no puede ser hidrógeno.

El grupo “acetilo” hace referencia a un grupo -C(O)CH₃.

El grupo “halo” hace referencia a flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

El grupo “trihalometilo” hace referencia a un grupo -CX₃ en el que X es un grupo halo como se define en el presente documento.

El grupo “trihalometanosulfonilo” hace referencia a grupos X₃CS(=O)₂- con X como se define anteriormente.

“Ciano” hace referencia a un grupo -C≡N.

“Dioximetileno” hace referencia a un grupo -OCH₂O- donde los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos de carbono adyacentes.

ES 2 309 363 T3

“Dioxietileno” hace referencia a un $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ donde los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos de carbono adyacentes.

“S-sulfonamido” hace referencia a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“N-sulfonamido” hace referencia a un grupo $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

El grupo “O-carbamilo” hace referencia a un grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“N-carbamilo” hace referencia a un grupo $\text{R}^{18}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{19}-$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“O-tiocarbamilo” hace referencia a un grupo $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“N-tiocarbamilo” hace referencia a un grupo $\text{R}^{18}\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{19}-$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“Amino” hace referencia a un grupo $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, en el que R^{18} y R^{19} son ambos hidrógeno.

“C-amido” hace referencia a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“N-amido” hace referencia a un grupo $\text{R}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}-$, con R^{18} y R^{19} como se definen anteriormente.

“Nitro” se refiere a un grupo $-\text{NO}_2$.

“Haloalquilo” quiere decir un alquilo insustituido, preferiblemente alquilo inferior insustituido como se define anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halo iguales o diferentes, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, y similares.

“Aralquilo” quiere decir alquilo insustituido, preferiblemente alquilo inferior insustituido como se define anteriormente que está sustituido con un grupo arilo como se define anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{fenilo}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{fenilo}$, y similares y derivados de los mismos.

El grupo “heteroaralquilo” quiere decir alquilo insustituido, preferiblemente alquilo inferior insustituido como se define anteriormente que está sustituido con un grupo heteroarilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{pirimidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{pirimidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{imidazolilo}$ y similares, y derivados de los mismos.

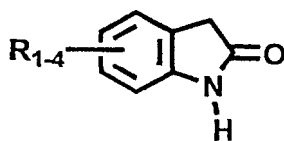
“Monoalquilamino” quiere decir un radical $-\text{NHR}$ donde R es un grupo alquilo insustituido o un grupo cicloalquilo insustituido como se define anteriormente, por ejemplo, metilamino, (1-metiletil)amino, ciclohexilamino, y similares.

“Dialquilamino” quiere decir un radical $-\text{NRR}$ donde cada R es independientemente un grupo alquilo insustituido o un grupo cicloalquilo insustituido como se define anteriormente, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, (1-metiletil)etilamino, ciclohexilmetilamino, ciclopentilmetilamino, y similares.

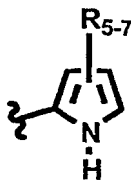
“Cianoalquilo” quiere decir alquilo insustituido, preferiblemente alquilo inferior insustituido como se define anteriormente, que está sustituido con 1 ó 2 grupos ciano.

“Opcional” u “opcionalmente” quiere decir que el evento o circunstancia subsiguientemente descrito puede ocurrir pero no ocurre necesariamente, y que la descripción incluye ejemplos donde el evento o circunstancia tiene lugar y ejemplos en que no. Por ejemplo, “grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo” quiere decir que el alquilo puede estar presente pero no está necesariamente presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

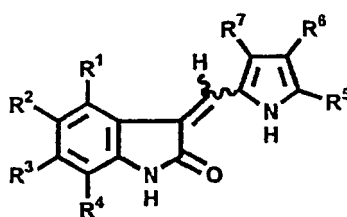
Los términos “2-indolinona”, “indolin-2-ona” y “2-oxindol” se usan algunas veces intercambiamente en el presente documento para hacer referencia a una molécula que tiene la estructura química:



El término “pirrol” se refiere a una molécula que tiene la estructura química:



El término “2-indolinona sustituida con pirrol” y el término “3-pirrolidenil-2-indolinona” se usan intercambiabilmente en el presente documento para hacer referencia a un compuesto químico que tiene la fórmula general mostrada en la Fórmula (I).



(I)

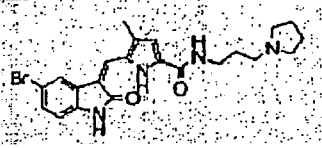
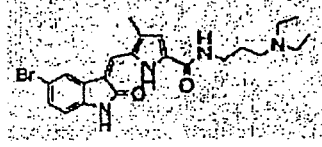
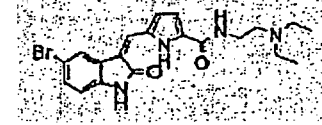
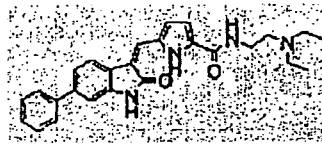
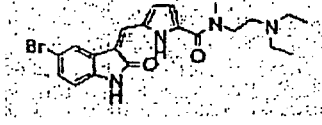
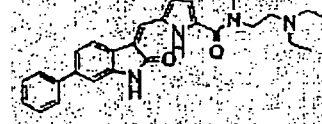
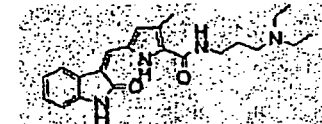
Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman “isómeros”. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares los unos de los otros se llaman “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares no superponibles unos de los otros se llaman “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y secuenciación S de Cahn y Prelog, o mediante la manera en la que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir bien como enantiómero individual o bien como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama una “mezcla racémica”.

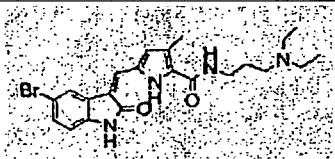
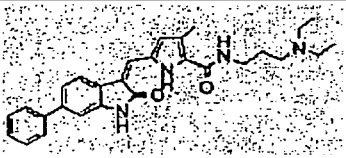
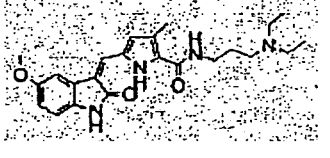
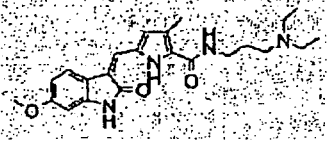
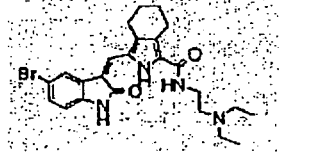
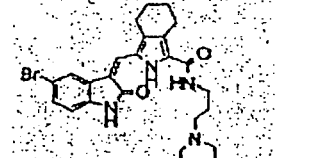
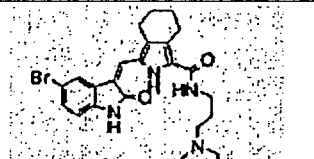
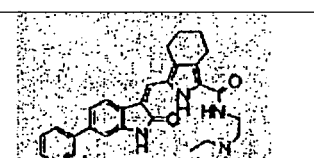
Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto producirse como estereoisómeros (R)- o (S)- individuales o como mezclas de los mismos. Por ejemplo, si un sustituyente R en un compuesto de fórmula (I) es 2-hidroxietilo, después el carbono al que está unido el grupo hidroxilo es un centro asimétrico y por lo tanto el compuesto de Fórmula (I) puede existir como un estereoisómero (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se desea para incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los procedimientos de la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase discusión en el Capítulo 4 de “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

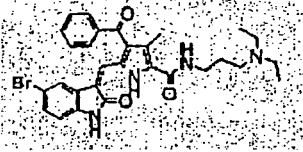
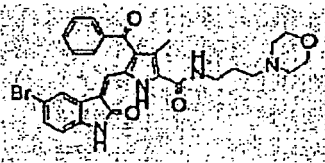
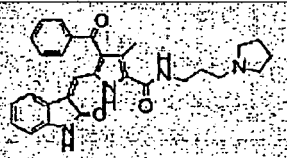
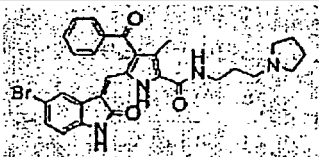
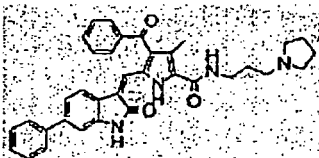
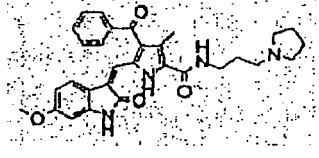
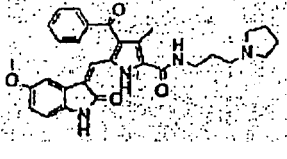
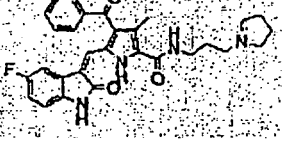
Los compuestos de Fórmula (I) pueden mostrar los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden adoptar una configuración E o una configuración Z sobre el enlace doble que conecta el resto 2-indolinona al resto pirrol o pueden ser una mezcla de E y Z. Esta invención abarca cualquier forma isómera tautómera o estructural y mezclas de las mismas que poseen la capacidad para modular actividad RTK, CTK y/o STK y no se limita a una forma isómera tautómera o estructural cualquiera.

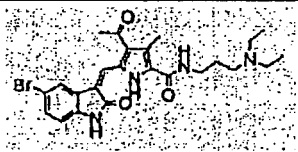
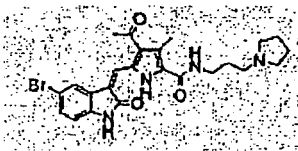
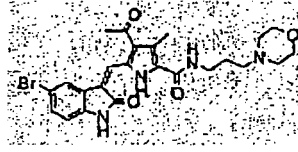
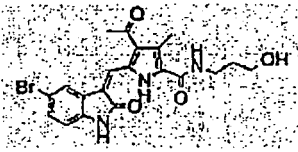
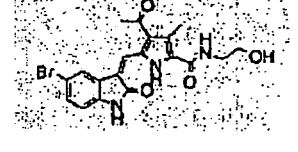
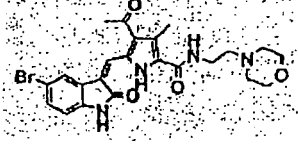
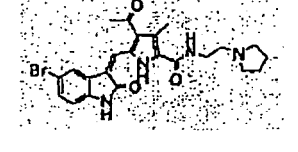
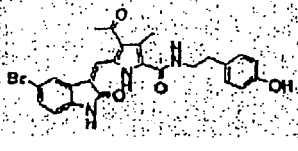
Los compuestos de esta invención, así como los 2-oxindoles y aldehídos precursores, se pueden sintetizar fácilmente usando técnicas bien conocidas en las técnicas químicas. La síntesis de los compuestos de las realizaciones preferidas de la presente invención se describe en el documento de los Estados Unidos de N°. de Serie 10/076.140, presentado el 15 de febrero de 2002, la Solicitud de PCT N°. PCTUS02/04407, y la Solicitud de PCT WO 01/60814 publicada; y el documento de los Estados Unidos de N°. de Serie 10/281.985, presentado el 13 de agosto de 2002, reivindicando prioridad sobre el documento de los Estados Unidos con N°. de Serie 60/312.353, presentado el 15 de agosto de 2001. Aún, se apreciará por aquellos expertos en la técnica que están disponibles otras rutas de síntesis para formar los compuestos de la invención y que lo siguiente se ofrece a modo de ejemplo y no de limitación.

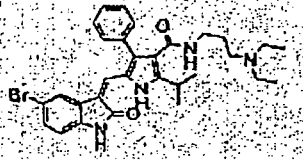
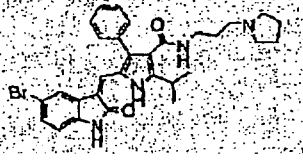
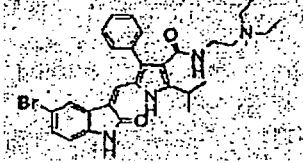
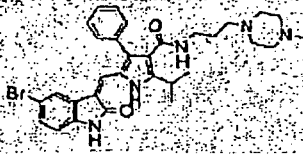
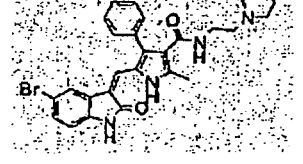
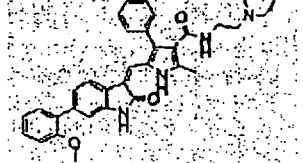
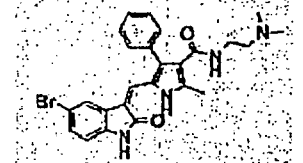
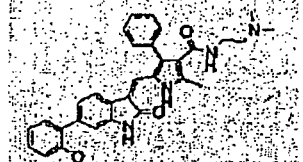
Las indolinonas preferidas incluyen:

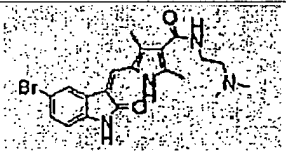
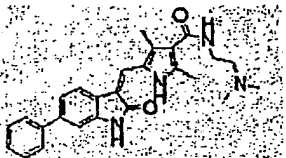
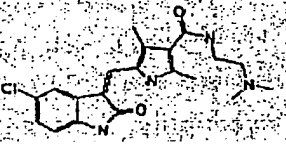
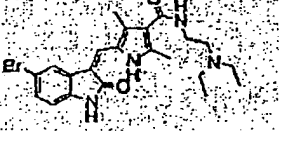
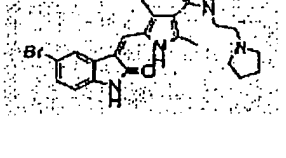
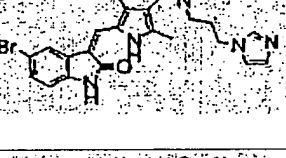
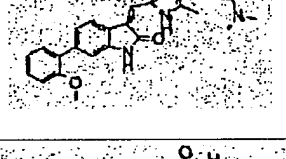
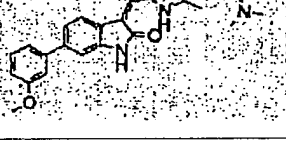
5		(3-pirrolidin-1-ilpropil)-amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
10		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
15		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
20		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
25		(2-dietilaminoetil)metilamida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
30		(2-dietilaminoetil)metilamida del ácido 5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
35		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
40		
45		
50		
55		
60		
65		

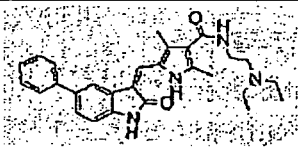
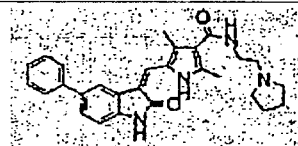
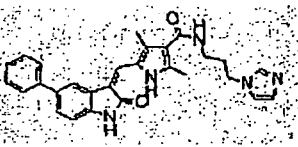
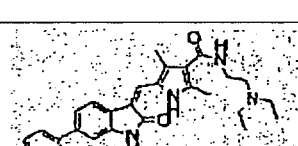
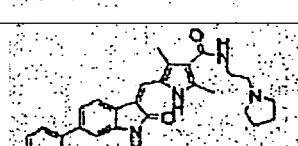
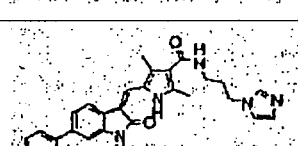
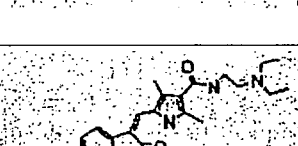
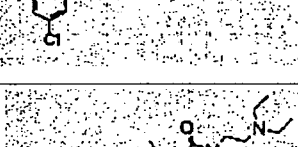
5		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
10		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 3-metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
15		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
20		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
25		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico
30		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico
35		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico
40		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 3-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico

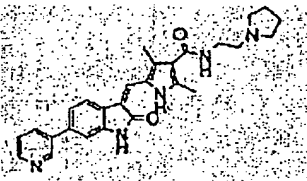
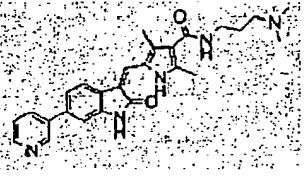
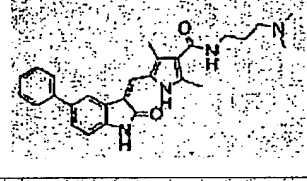
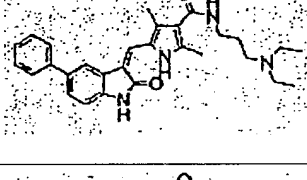
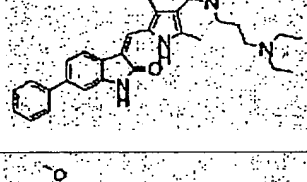
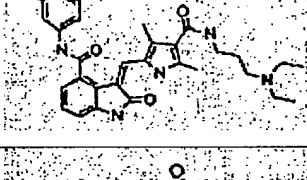
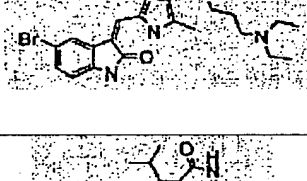
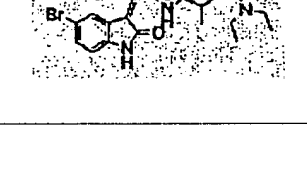
5		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
10		(3-morfolin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
15		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
20		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
25		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-3-metil-5-(2-oxo-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico
30		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
35		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
40		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-benzoil-5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

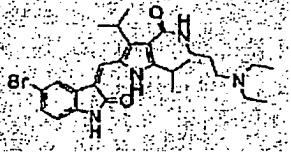
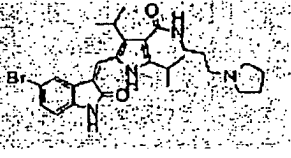
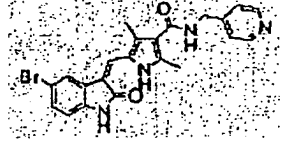
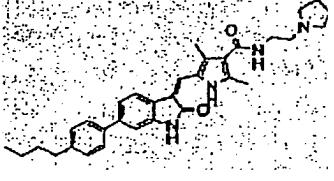
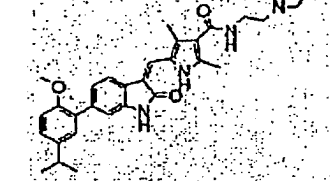
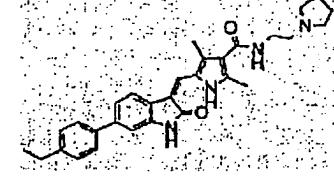
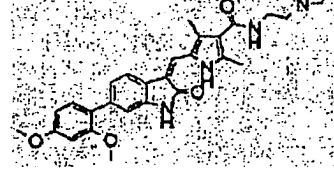
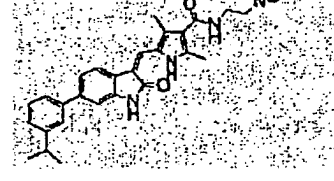
5		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
10		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
15		(3-morfolin-4-ilpropil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
20		(3-hidroxi-propil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
25		(2-hidroxi-etil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
30		(2-morfolin-4-il-etil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
35		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
40		[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]amida 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
45		
50		
55		

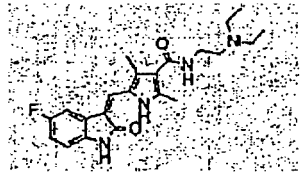
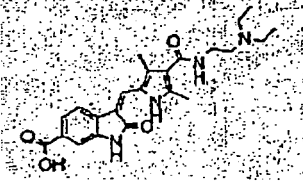
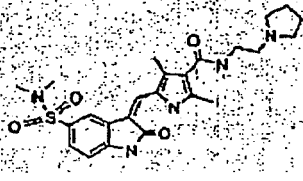
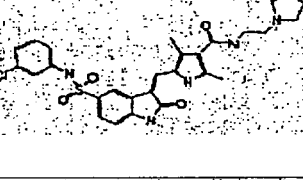
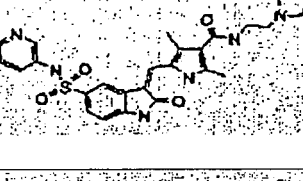
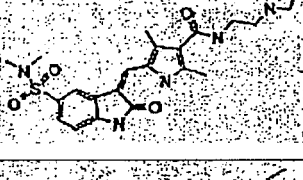
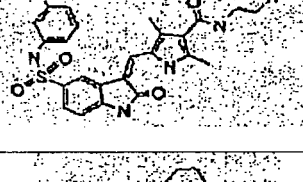
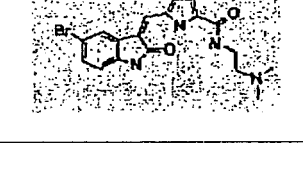
5		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		
20		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]amida del 1H-pirrol-3-carboxiácido
30		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		
40		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
45		
50		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-ilidenometil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico
55		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[6-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

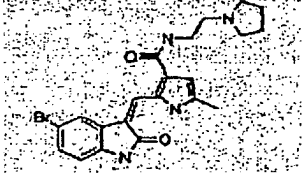
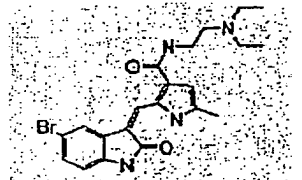
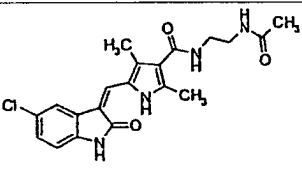
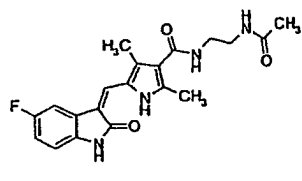
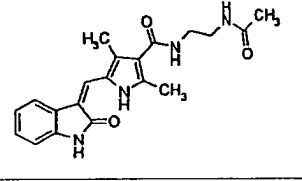
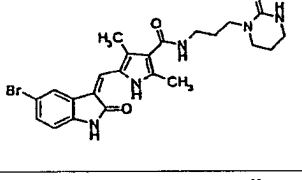
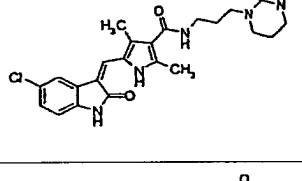
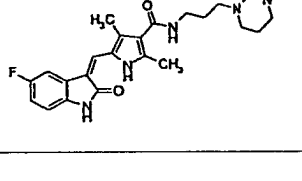
5		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(3-imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[6-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
45		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-[6-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
50		
55		
60		
65		

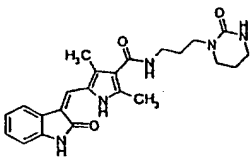
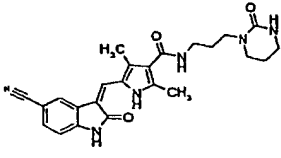
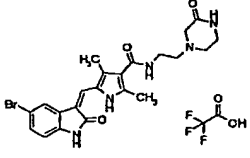
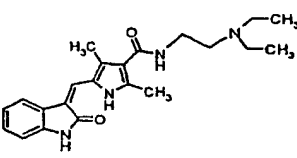
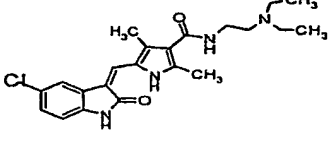
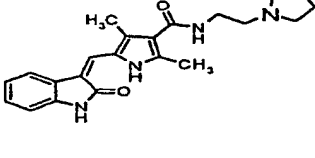
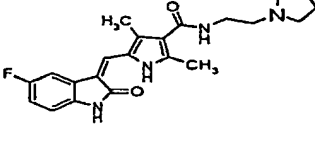
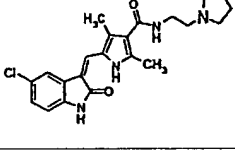
5		(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(3-imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
25		2,4-dimetil-5-[2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H
30		(3-imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-dietilaminoetil)-amida del ácido 5-[6-(3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-dietilaminoetil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
45		
50		
55		

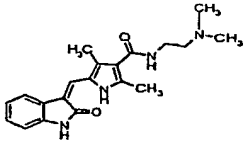
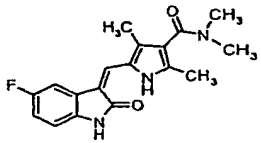
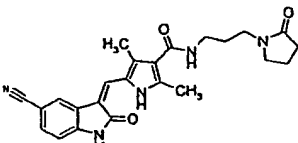
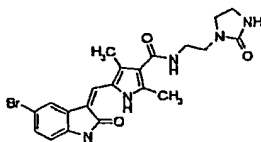
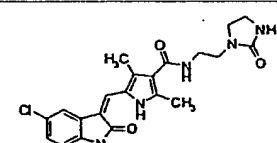
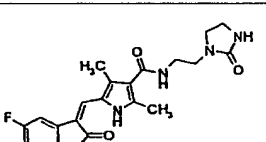
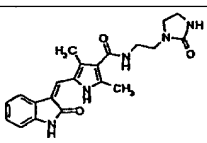
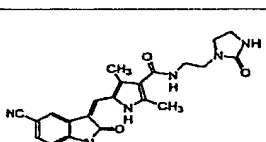
5		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(3-dimetilaminopropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(3-dimetilaminopropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
30		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 3-[4-(3-diethylamino-propilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico
35		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-diisopropil-1H-pirrol-3-carboxílico

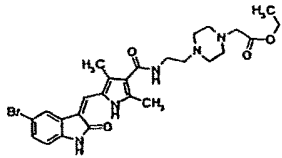
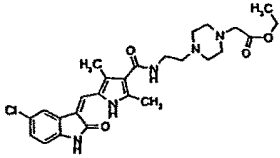
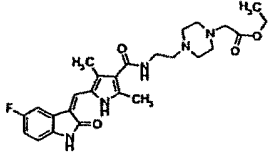
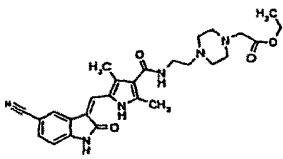
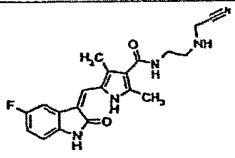
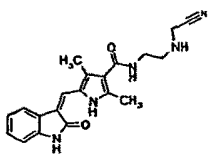
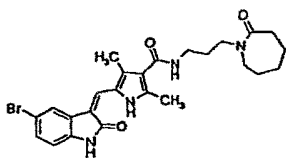
5		(3-dietilaminopropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-diisopropil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-diisopropil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(piridin-4-ilmetil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-diisopropil-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(4-butil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(4-etil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[6-(3-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

5		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		Ácido 3-[4-(2-dietilaminoetilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico
15		
20		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-(5-dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 5-[5-(5-cloro-fenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-iluometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		
35		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-5-(piridin-3-ilsulfamoil)-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
45		
50		(2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-[5-(3-cloro-fenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
55		(2-dimetilamino-etil)amida del ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico

5		(2-pirrolidin-1-il-etil)amida del ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-dimetilamino-etil)amida del ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-acetilamino-etil)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-acetilamino-etil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-acetilamino-etil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometilo]-1H-pirrol-3-carboxílico
40		[3-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
45		[3-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
50		[3-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

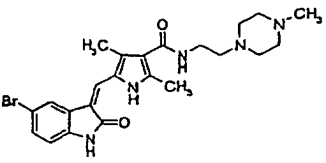
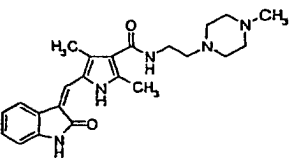
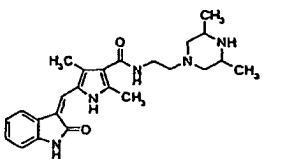
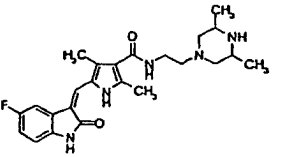
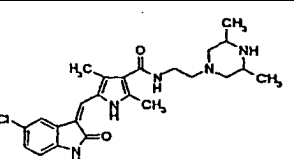
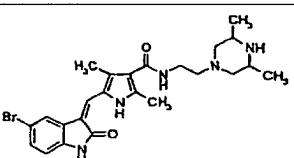
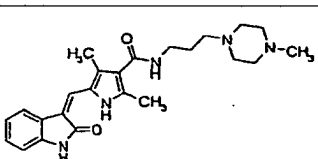
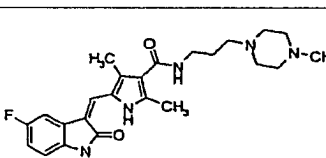
5		[3-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-propil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
10		[3-(2-oxo-tetrahydro-pirimidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		Trifluoroacetato de 4-[2-({5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}amino)-etil]-2-oxo-piperazin-1-io;
20		(2-dietilaminoetil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-dietilaminoetil)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		(2-pirrolidin-1-iletíl)amida del ácido 2,4-5-[2-oxo-dimetil-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-pirrolidin-1-iletíl)amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-pirrolidin-1-iletíl)amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico

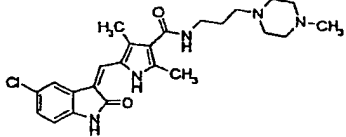
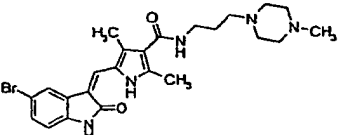
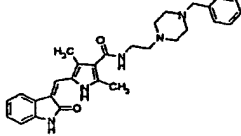
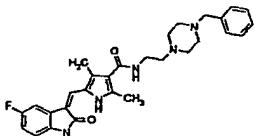
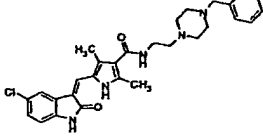
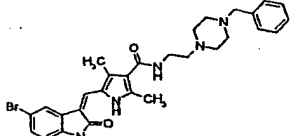
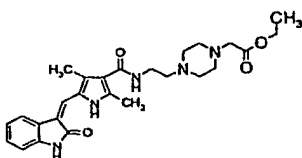
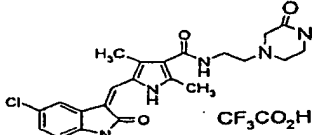
5		(2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
20		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
40		[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

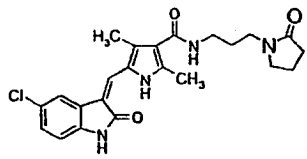
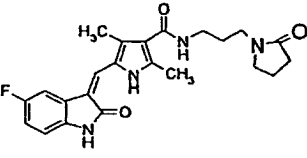
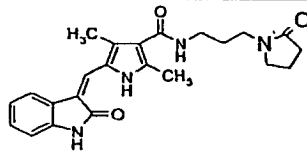
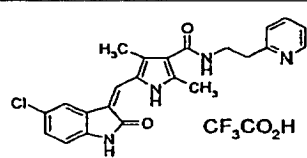
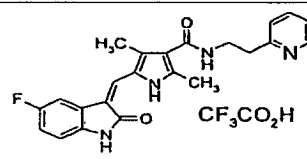
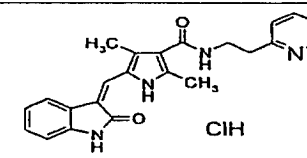
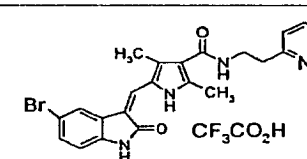
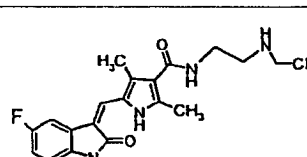
5		Éster etílico del ácido {4-[2-({5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil}-amino)-etil]-piperazin-1-il}-acético
10		
15		Éster etílico del ácido {4-[2-({5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil}-amino)-etil]-piperazin-1-il}-acético
20		
25		Éster etílico del ácido {4-[2-({5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil}-amino)-etil]-piperazin-1-il}-acético
30		
35		Éster etílico del ácido {4-[2-({5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil}-amino)-etil]-piperazin-1-il}-acético
40		[2-cianometil-amino)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
45		
50		[2-cianometil-amino)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
55		[3-oxo-acepan-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico

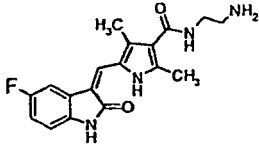
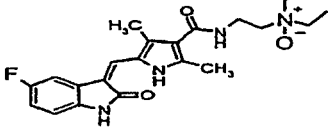
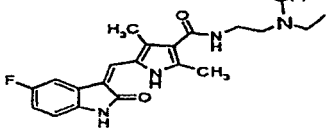
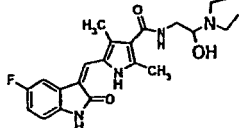
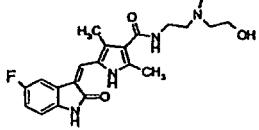
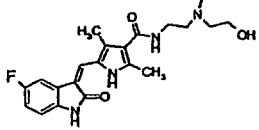
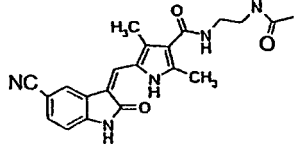
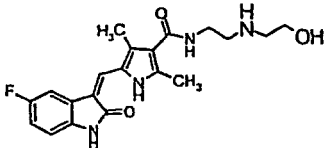
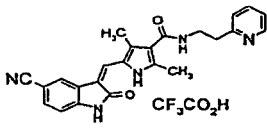
5		[3-oxo-acepan-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		[3-oxo-acepan-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		[3-oxo-acepan-1-il)-propil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
20		[3-oxo-acepan-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		[3-oxo-acepan-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		Trifluoroacetato de 4-[2-({5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}amino)-etil]-2-oxo-piperazin-1-io;
35		Trifluoroacetato de 4-[2-({2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carbonil}amino)-etil]-2-oxo-piperazin-1-io;
40		Trifluoroacetato de 4-[2-({5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}amino)-etil]-2-oxo-piperazin-1-io;

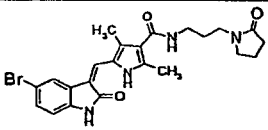
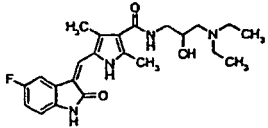
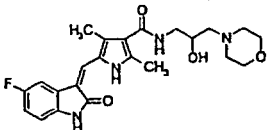
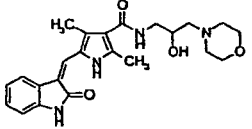
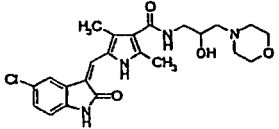
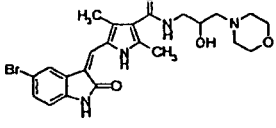
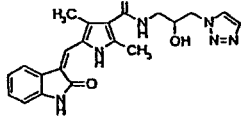
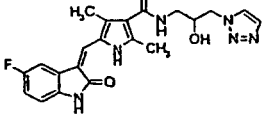
5		[2-cianoetil-amino)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol- (3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3- carboxílico
10		[2-cianoetil-amino)-etil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)- ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3- carboxílico
15		[2-cianoetil-amino)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)- ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3- carboxílico
20		[2-cianoetil-amino)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol- (3Z)-ilidenometil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
25		[2-cianoetil-amino)-etil]-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)- ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3- carboxílico
30		Trifluoro-acetato de 4-[2-({5-[5-cloro-2- oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]- 2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil}amino)- etil]-2-oxo-piperazin-1-io;
35		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro- indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> - pirrol-3-carboxílico
40		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol- (3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol- 3-carboxílico

5		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
10		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
15		[2-(3,5-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
20		[2-(3,5-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
25		[2-(3,5-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
30		[2-(3,5-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
35		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
40		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico

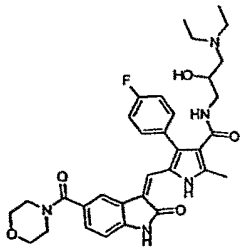
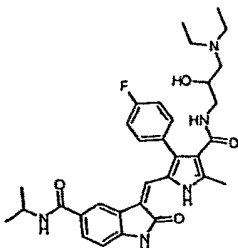
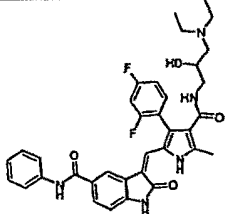
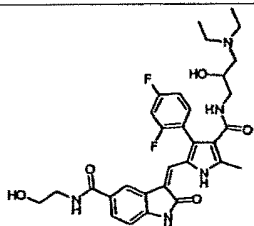
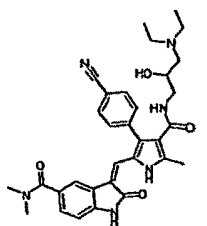
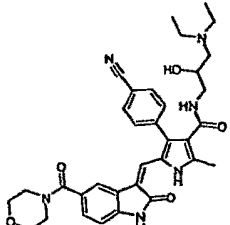
5		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
20		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
25		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(3-pirrolidin-1-il-2-ona)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		Trifluoroacetato de 4-[2-({5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil}amino)-etil]-2-oxo-piperazin-1-io;

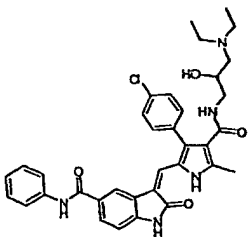
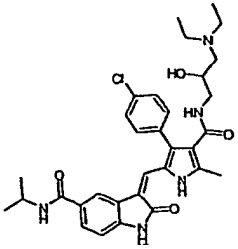
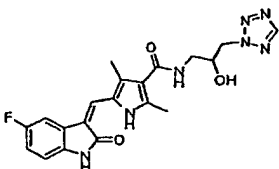
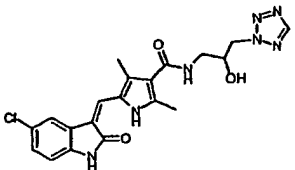
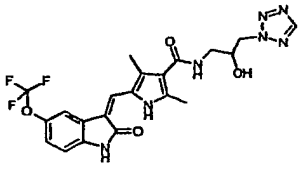
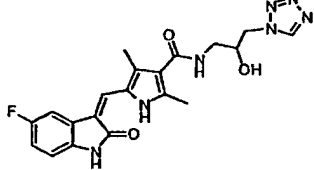
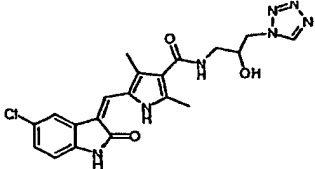
5		(3-pirrolidin-1il-2-ona)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
10		(3-pirrolidin-1il-2-ona)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
15		(3-pirrolidin-1il-2-ona)-amida del ácido 5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
20		(2-piridin-2-iletíl)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
25		Sal trifluoroacetato de (2-piridin-2-iletíl)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
30		Sal clorhidrato de (2-piridin-2-iletíl)-amida del ácido 5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
35		Sal trifluoroacetato de (2-piridin-2-iletíl)-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
40		(2-etilaminoetil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxílico
45		
50		
55		

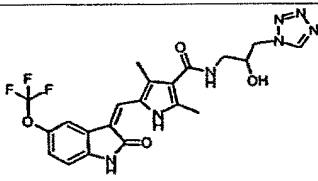
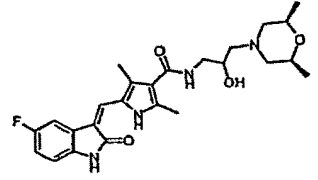
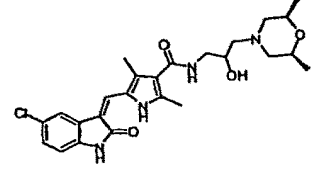
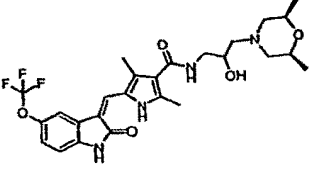
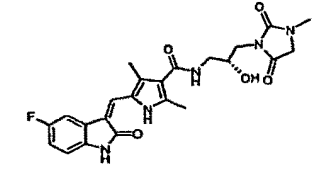
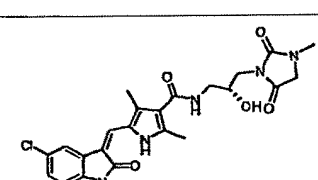
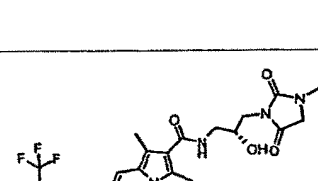
5		(2-aminoetil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-dietyl-N-oxoaminoetil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(2-etil-N-hidroxi-aminoetil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-dietyl-amino-2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
25		[2-etil-2-(2-hidroxi-etil)aminoetil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		[2-etil-2-(2-hidroxi-etil)aminoetil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-N-acetilaminoetil)-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		[2-(2-hidroxi-etilamino)etil]-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
45		Trifluoroacetato de (2-piridin-2-iletil)-amida del ácido 5-[5-ciano-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico

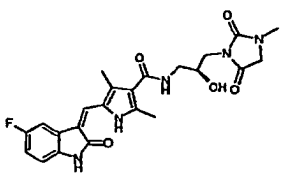
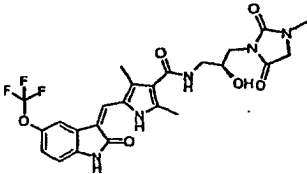
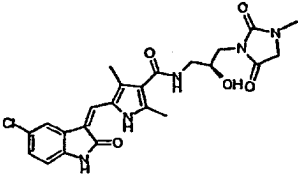
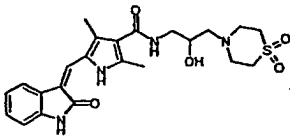
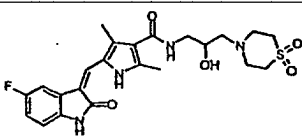
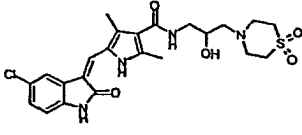
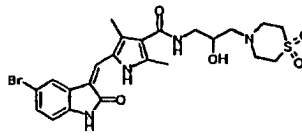
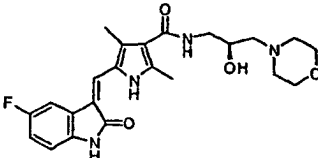
5		Trifluoroacetato de (3-pirrolidin-1-il-2-onapropil)-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
20		(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
25		(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		(2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		(2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico
40		(2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5		(2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)- amida del ácido 5-[5-cloro-2-oxo-1,2- dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4- metil-1H-pirrol-3-carboxílico
10		(2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)- amida del ácido 5-[5-bromo-2-oxo-1,2- dihidro-indol-(3Z)-ilidenometil]-2,4- metil-1H-pirrol-3-carboxílico
15		5-((Z)-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1,2- dihidro-3H-indol-3-ilideno]-metil)-N-(2- hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropil)-2,4-dimetil- 1H-3-carboxamida
20		(3Z)-3-([4-([3-(dietilamino)-2- hidroxipropil]amino)carbonil)-5-metil-3- fenil-1H-pirrol-2-il]metileno)-2-oxo-N- fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5- carboxamida
25		(3Z)-3-([4-([3-(dietilamino)-2- hidroxipropil]amino)carbonil)-5-metil-3- fenil-1H-pirrol-2-il]metileno)-N-metil-2- oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
30		(3Z)-3-([4-([3-(dietilamino)-2- hidroxipropil]amino)carbonil)-5-metil-3- fenil-1H-pirrol-2-il]metileno)-N-(2- hidroxietil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol- 5-carboxamida

5		N-[3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]-4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-[(Z)-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
10		
15		(3Z)-3-{[4-([3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]amino)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno}-N-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
20		
25		(3Z)-3-{[4-([3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]amino)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno}-2-oxo-N-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
30		
35		(3Z)-3-{[4-([3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]amino)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno}-N-(2-hidroxiatil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
40		
45		(3Z)-3-{[3-(4-cianofenil)-4-([3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]amino)carbonil]-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno}-N,N-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
50		
55		4-(4-cianofenil)-N-[3-(diethylamino)-2-hidroxiampil]-2-metil-5-[(Z)-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
60		

5		(3Z)-3-(P-(4-clorofenil)-4-([3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil]amino)carbonil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno)-2-oxo-N-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
10		
15		(3Z)-3-([3-(4-clorofenil)-4-([3-(dietilamino)-2-hidroxiopropil]amino)carbonil)-5-metil-1H-pirrol-2-il]metileno)-N-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxamida
20		
25		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-(2H-tetrahidro-2-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
30		
35		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-(2H-tetrahidro-2-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
40		
45		N-[2-hidroxi-3-(2H-tetraazol-2-il)propil]-2,4-dimetil-5-[(Z)-[2-oxo-5-(trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
50		
55		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-(1H-tetraazol-1-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
60		
65		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-(1H-tetraazol-1-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

5		N-[2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil]- 2,4-dimetil-5-[(Z)-[2-oxo-5- (trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol-3- ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
10		N-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2- hidroxipropil}-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2- dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
15		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H- indol-3-ilideno)metil]-N-{3-[(2R,6S)-2,6- dimetilmorfolin-4-il]-2-hidroxipropil}-2,4- dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
20		N-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2- hidroxipropil}-2,4-dimetil-5-[(Z)-[2-oxo- 5-(trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol- 3-ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
25		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H- indol-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi- 3-(3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1- il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxamida
30		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H- indol-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi- 3-(3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1- il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxamida
35		N-[(2R)-2-hidroxi-3-(3-metil-2,5- dioxoimidazolidin-1-il)propil]-2,4-dimetil- 5-[(Z)-[2-oxo-5-(trifluorometoxi)-1,2- dihidro-3H-indol-3-ilideno]metil]-1H- pirrol-3-carboxamida
40		
45		
50		
55		

5		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-(3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
10		N-[(2R)-2-hidroxi-3-(3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propil]-2,4-dimetil-5-[(Z)-[2-oxo-5-(trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
15		
20		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-(3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
25		
30		N-[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-hidroxi-2,4-dimetil-5-[(Z)-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
35		N-[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-hidroxi-2,4-dimetil-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-1H-pirrol-3-carboxamida
40		
45		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-hidroxi-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
50		5-[(Z)-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-hidroxi-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
55		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
60		

5		5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
10		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
15		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
20		5-[(Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-ilideno)metil]-N-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida
25		[2-hidroxi-3-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-propil]-amida del ácido 5-(5-(Z)-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
30		[2-hidroxi-3-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-propil]-amida del ácido 5-(5-(Z)-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
35		[2-hidroxi-3-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-propil]-amida del ácido 5-(5-(Z)-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico
40		[2-hidroxi-3-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-propil]-amida del ácido 5-(5-(Z)-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

Como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto parental. Tales sales incluyen:

- (1) sal de adición ácida que se obtiene mediante reacción de la base libre del compuesto parental con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) málico o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido (L)-málico tal como la sal L-malato de la (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; o
- (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza bien por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término “profármaco” incluye cualesquiera compuestos que, cuando se administran a un sistema biológico, se convierten en la indolinona activa contemplada para usar en la invención bien como un resultado de reacción/reacciones química(s) espontánea(s), reacción/reacciones catalizada(s) enzimáticamente, reacción/reacciones metabólica(s), o similares. Un “profármaco” también se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental *in vivo*. Los profármacos son útiles a menudo porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Ellos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco parental no lo está. El profármaco puede tener solubilidad incrementada en composiciones farmacéuticas por encima del fármaco parental. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administraría como un éster (el “profármaco”) para facilitar la transmisión

a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es disminuidora de la movilidad pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un polipéptido corto unido a un grupo carboxi en el que la retirada metabólica del grupo polipeptídico libera el compuesto activo.

Formulación

En un aspecto de la formulación de la invención, se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de indolinona en la formulación de la invención.

Como se usa en el presente documento, un “vehículo farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un vehículo o diluyente que no deja sin efecto la actividad biológica y/o las propiedades del compuesto administrado facilitando mientras administración, por ejemplo, estabilizando o solubilizando el compuesto. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

El término “farmacéuticamente aceptable” o “farmacéutico” como se usa en el presente documento se refiere a soluciones o componentes de la formulación que no impiden que el compuesto terapéutico ejerza un efecto terapéutico y no causan efectos secundarios adversos inaceptables. Los ejemplos de reactivos farmacéuticamente aceptables se proporcionan en los documentos The United States Pharmacopeia The National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 1990 y FDA Inactive Ingredient Guide 1990, 1996 publicado por la Division of Drug Information Resources (ambos se incorporan por la presente mediante referencia en el presente documento, incluyendo cualesquiera dibujos). Los efectos secundarios inaceptables varían para diferentes enfermedades. Generalmente, cuanto más grave es la enfermedad se tolerarán efectos más tóxicos. Los efectos secundarios inaceptables para diferentes enfermedades se conocen en la técnica.

Aunque todas las permutaciones de componentes específicos dentro de las formulaciones de la invención se contemplan para estar dentro del alcance de la presente invención, se prefieren las siguientes combinaciones de uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) específico(s) e indolinonas específicas en un aspecto de la invención.

Un aspecto de la invención es una formulación adecuada para administración oral, la formulación es sólida y el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto de la formulación de la invención, la formulación es adecuada para administración oral o parenteral. Una realización preferida de este aspecto tiene una indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos de la misma farmacéuticamente activos.

Los diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación almidón pregelatinizado, lactosa, monohidrato anhidro o lactosa anhidra, manitol, celulosa microcristalina, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

Los aglutinantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón, y similares, combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

Los disgregantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación glicolato de sodio almidón, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, almidón y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

Los lubricantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación estearato de magnesio, ácido esteárico, fumarato de sodio estearilo, PEG (3.000-10.000), behenato de glicerilo y similares, y combinaciones adecuadas de cualesquiera dos o más de los mismos.

En otro aspecto, el vehículo incluye adicionalmente potenciadores de flujo farmacéuticamente aceptables. Éstos incluyen sin limitación dióxido de silicio coloidal, talco, y similares, y combinaciones adecuadas de cualesquiera dos o más de los mismos.

En otro aspecto de la invención, la formulación incluye adicionalmente potenciadores de permeabilidad y penetración. Éstos incluyen compuestos iónicos (por ejemplo, 3,5-diidosalicilato de sodio) dimetilsulfóxido y compuestos relacionados (por ejemplo, decilmetilsulfóxido) azona, y compuestos relacionados (por ejemplo, N-alquil-dihidro-1,4-oxazepina-5,7-dionas), disolventes, y compuestos relacionados (por ejemplo, etanol, dimetilacetamida, dimetilformamida) alcoholes grasos, ácidos grasos y enzimas (por ejemplo, fosfatasa ácida y papina). Estos son otros ejemplos de permeabilidad y potenciadores de penetración se pueden encontrar en Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, K.A. Walters y J. Hadgraft, Eds. (Dekker, Nueva York, 1993).

ES 2 309 363 T3

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, la indolinona se solubiliza combinándola con un equivalente molar de una solución ácida. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

5 El término “solubilizado” como se usa en el presente documento hace referencia a solución de una sustancia en un fluido y/o adsorción de moléculas de fluido sobre la superficie de la sustancia para ayudar en tal solución. En un aspecto, “solubilizado” hace referencia a hidratación de una sustancia en agua.

10 El término “equivalente molar” como se usa en el presente documento hace referencia a cantidades molares iguales o similares de una sustancia de prueba según se comparan con una sustancia de referencia.

El término “solución ácida” como se usa en el presente documento hace referencia a una solución ácida, típicamente una que tiene un pH inferior que 7 y es capaz de reaccionar con una solución básica. Preferiblemente el ácido en la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido fosfórico, ácido malónico y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

20 En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más tampones. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

25 El término “tampón” como se usa en el presente documento hace referencia a una sustancia, preferiblemente en una solución, que resiste un cambio de calidad. Preferiblemente un tampón es una solución que resiste un cambio a un pH, tal como una sustancia en una solución capaz de neutralizar tanto ácidos como bases y por lo tanto mantener una acidez o basicidad original de una solución. Los tampones adecuados incluyen acetato, citrato, tampón fosfato, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, tampones de base de Tris, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Lo más preferiblemente, el tampón es tampón fosfato de sodio.

30 En una realización, el pH del tampón es tres unidades de pH mas bajo que la pK_b de la indolinona sustituida ionizable. Preferiblemente, el tampón tiene una molaridad (es decir, concentración molar, medida en moles por litro (M)) entre 0,01 M y 0,1 M.

35 El término “ pK_b ” como se usa en el presente documento hace referencia al logaritmo negativo de la constante de basicidad, siendo la constante de basicidad el producto de la concentración del ión hidroxilo y la concentración del ácido conjugado, dividido por la concentración de la base (la constante de basicidad se refiere también algunas veces como la constante de equilibrio).

40 Debido a que las formulaciones han mostrado también un efecto terapéutico con los componentes descritos en el presente documento, las formaciones en la presente invención pueden también “consistir esencialmente en” o “consistir en” estos componentes.

45 En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable no contiene cualesquiera tensioactivos farmacéuticamente aceptables. En otras palabras, la formulación se prepara en ausencia de un tensioactivo o tensioactivos.

50 El término “tensioactivo farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento con respecto a formulaciones hace referencia a un compuesto que puede solubilizar compuestos hidrófobos en soluciones acuosas. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Ejemplos de tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (por ejemplo POLISORBATO 80®, y similares), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán, lecitina, alcohol polivinílico, copolímeros de óxido de etileno (tales como PLURONIC™ (un poliéter), TETRONIC™ (BASF), y similares), restos de polioles, ésteres de sorbitán, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente los aceites de ricino etoxilados, tales como CREMOPHOR EL®, se usan para la formulación de agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como las inolinonas sustituidas ionizables contempladas para usar en la presente invención. El término “aceite de ricino etoxilado” como se usa en el presente documento se refiere a aceite de ricino que se modifica con al menos un resto que contiene oxígeno. En particular el término hace referencia a aceite de ricino que comprende al menos un resto etoxilo.

60 Adicionalmente, el término “tensioactivos farmacéuticamente aceptables” incluye tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables tales como copolímeros de etilenoglicol y de propilenoglicol (por ejemplo, polioxietileno-propilenoglicoles (tales como POLOXAMER®68 (BASF Corp.)) o un éster de monoácido graso de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (TWEEN®80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán (TWEEN®60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán (TWEEN®40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (TWEEN®20), y similares); derivados de polioxietileno de aceite de ricino (tales como polioxietilenoglicerol-triricinoleato, aceite de ricino de polioxil 35 (CREMOPHOR® EL, BASF Corp.), y similares); oxiestearato de polioxietilenglicerol (tal como CREMOPHOR® RH 40 (aceite de ricino de polietilenoglicol 40 hidrogenado), CREMOPHOR® RH 60 (aceite de ricino de polietilenoglicol 60 hidrogenado), BASF Corp.), y similares); y similares); tensioactivos aniónicos farma-

ES 2 309 363 T3

céuticamente aceptables, por ejemplo, sulfato de lauril sódico (SLS); y similares; y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

5 En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable contiene adicionalmente uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

10 Preferiblemente, cada uno de los uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por alcohol bencílico, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, fenol, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

15 En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más antioxidantes. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

20 El término “antioxidante” como se usa en el presente documento hace referencia a una sustancia que inhibe oxidación o reacciones promovidas por, por ejemplo, oxígeno o peróxidos. Los antioxidantes adecuados incluyen metabisulfito de sodio, EDTA, ascorbato de sodio, ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico, alcohol bencílico, alfa-tocoferol y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente un antioxidante es alfa-tocoferol.

25 En un aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos polihidroxicarbólicos. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

30 En realizaciones preferidas de este aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, los uno o más compuestos polioxihidroxicarbólicos se seleccionan independientemente del grupo constituido por: carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos, polímeros solubles en agua, polímeros de oxialquileno mezclados solubles en agua, y la forma polimérica de etilenoglicol. Preferiblemente, los uno o más compuestos de polihidroxicarbilo son poli(etilenoglicol) (PEG) o derivados de PEG. Más preferiblemente, PEG puede variar en un peso molecular de aproximadamente 1000 daltons a aproximadamente 20.000 daltons.

35 En otra realización la composición comprende adicionalmente uno o más compuestos de polihidroxicarbilo seleccionados del grupo constituido por polietilenoglicol 3350, polietilenoglicol 1000, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, aunque los compuestos polihidroxicarbólicos enumerados previamente se pueden usar también en algunos casos. Preferiblemente, los uno o más compuestos de polihidroxihidroxicarbilo son polietilenoglicoles de más de 1000 daltons.

40 En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más lípidos poliglicolizados. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma.

45 El término “lípidos poliglicolizados” como se usa en el presente documento hace referencia a mezclas de monoglicéridos, diglicéridos, o triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenoglicol formados mediante la alcoholisis parcial de aceite vegetal usando PEG de 200 g/mol a 2.000 g/mol o mediante la esterificación de ácidos grasos usando 200 g/mol de PEG a 2.000 g/mol y glicerolos. Preferiblemente estos incluyen GELUCIRE® 35/10, GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 46/07, GELUCIRE® 50/13, GELUCIRE® 53/10, y LABRASOL®.

50 En un aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más agentes granuladores farmacéuticamente aceptables. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona de Fórmula I, y sales, profármacos, derivados, y análogos farmacéuticamente activos de la misma. Los agentes granuladores adecuados incluyen sin limitación, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, poliplasdon, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen una indolinona. Las composiciones farmacéuticamente aceptables preferidas de la presente invención se seleccionan del grupo que comprende la formulación de la invención adecuada para administración oral, una cápsula de gelatina dura cargada con la formulación de la invención adecuada para administración oral, la formulación de la invención adecuada para administración oral mezclada con un agente granulador para formar una composición sólida seca procesada dentro de una cápsula o para formar un comprimido. En realizaciones preferidas, la formulación de la invención adecuada para administración oral se encapsula en una cápsula dura de gelatina.

65 Los tamaños de las cápsulas que se pueden usar en la práctica de las realizaciones preferidas de la presente invención son cápsulas que varían de tamaño 00 a tamaño 4.

En un aspecto adicional, la invención muestra un procedimiento de preparar una formulación para administración oral que comprende añadir a una solución salina, formada *in situ* mezclando un equivalente molar de una solución

ES 2 309 363 T3

ácida con una indolinona sustituida ionizable y/o uno o más tampones. En una realización preferida, los uno o más tampones se añaden a la solución salina.

5 En una realización preferida del procedimiento, de preparar una formulación, la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico y similares, y combinaciones adecuadas de uno o más de los mismos.

10 En una realización preferida adicional del procedimiento de preparar una formulación, el procedimiento incluye también esterilizar la formulación. Preferiblemente, la esterilización se hace mediante irradiación gamma, autoclavado o procesamiento aséptico.

15 En realizaciones preferidas, las formulaciones de la invención comprenden una sal de malato de un compuesto de indolinona, preferiblemente la sal de L-malato de un compuesto de indolinona, y más preferiblemente la sal de L-malato de la (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

20 En realizaciones preferidas, la formulación de la invención tiene una densidad aparente de al menos aproximadamente 0,5 kg/l, preferiblemente al menos aproximadamente 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,60, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64, 0,65, 0,66, 0,67, 0,69 ó 0,7 kg/l.

En otras realizaciones preferidas, la densidad aparente de la formulación sólida que comprende una indolinona de fórmula I es de aproximadamente 0,6 kg/l a aproximadamente 0,7 kg/l o de aproximadamente 0,5 kg/l a aproximadamente 0,7 kg/l.

25 En aún otras realizaciones preferidas, la densidad aparente de la formulación sólida que comprende una indolinona de fórmula I es mayor de aproximadamente 0,5 kg/l.

30 En realizaciones preferidas, la densidad aparente compactada de la formulación sólida que comprende una indolinona de fórmula I es de aproximadamente 0,6 kg/l a aproximadamente 0,7 kg/l o de aproximadamente 0,5 kg/l a aproximadamente 0,7 kg/l.

En otras realizaciones preferidas, la densidad aparente compactada de la formulación sólida que comprende una indolinona de fórmula I es mayor de aproximadamente 0,5 kg/l.

35 Generalmente, la densidad aparente es el peso de una unidad de volumen de material. La densidad aparente se conoce también como “densidad patente”. La densidad aparente se expresa típicamente como una razón de peso:volumen, por ejemplo, kilogramos por litro (kg/l) o gramos por centímetro cúbico (g/cm³). La densidad aparente de un material se puede medir mediante técnicas que se conocen bien en la técnica, midiendo el peso y el volumen del material. Véase la sección de Ejemplos de esta solicitud para técnicas ejemplares para medida de densidad aparente.

40 “Densidad aparente compactada” se usa también para valorar las propiedades de las formulaciones de la invención. La densidad aparente compactada se puede medir mediante técnicas que se conocen bien en la técnica, y los aparatos para medir la densidad aparente compactada están disponibles comercialmente. Brevemente, el material está sometido a una serie de “golpecitos” que causan que el material se compacte, o se reduzca en volumen. La densidad (peso/volumen) del material “compactado” es la densidad aparente compactada. Típicamente, el compactado se lleva a cabo hasta que la medida de la densidad aparente compactada se ha estabilizado. Por ejemplo, como se muestra en la sección de Ejemplos Comparativos de esta solicitud, el material se compactó 500 veces, el volumen se midió (medida del volumen #1). El material se compactó después un número adicional de veces tal que el número total de golpecitos fue 1250, y después se tomó una segunda medida de volumen (#2). Si la medida #1 y #2 difieren por más de 2 milímetros, después el material se compactó 1250 veces adicionales.

45 En otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente de la formulación es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,30. En aún otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,30. En otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,33. En otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,25. En otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,20. En otras realizaciones preferidas, la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,15.

60 En otra realización preferida, la formulación comprende un compuesto de indolinona de la fórmula I, en el que no más del 55% de las partículas tiene un tamaño de menos de 250 micrómetros. En aún otra realización, la formulación comprende un compuesto de indolinona de la fórmula I, en el que el tamaño de partícula promedio de las partículas en la formulación está en el intervalo de 106-250 micrómetros. En aún otras realizaciones preferidas, la formulación comprende un compuesto de indolinona de fórmula I, en el que el tamaño de partícula promedio de las partículas en la formulación está en el intervalo de aproximadamente 150-250 micrómetros o en el intervalo de aproximadamente 250-350 micrómetros. En otra realización, la formulación comprende un compuesto de indolinona de fórmula I, en la que

ES 2 309 363 T3

no más de aproximadamente el 55% de las partículas de la formulación tiene un tamaño entre aproximadamente 106 y aproximadamente 250 micrómetros. En otras realizaciones, la formulación comprende un compuesto de indolinona de fórmula I, en la que no más de aproximadamente el 50% o aproximadamente el 45% o aproximadamente el 40% o aproximadamente el 35% o aproximadamente el 30% de las partículas de la formulación tiene un tamaño entre aproximadamente 106 y aproximadamente 250 micrómetros. En aún otras realizaciones preferidas, las formulaciones que tienen los tamaños de partículas mencionados anteriormente comprenden la sal de malato del compuesto de fórmula I. En aún otras realizaciones preferidas, las formulaciones que tienen los tamaños de partículas mencionados anteriormente comprenden 15-50% p/p de la sal de malato de un compuesto de fórmula I; preferiblemente 35-45% p/p de la sal de malato de un compuesto de fórmula I; preferiblemente 15-40% p/p de la sal de malato de un compuesto de fórmula I. En aún otras realizaciones preferidas, las formulaciones que tienen los tamaños de partículas mencionados anteriormente comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

En una realización preferida, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 5-60% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 5-55% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 15-50% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 35-45% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 39-43% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 10-40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 20-50% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 38-42% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 38-41% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 39-41% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 10-45% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferiblemente, 15-40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; lo más preferiblemente - 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de la presente invención comprende 10-86% p/p de un diluyente; preferiblemente 10-80% p/p de un diluyente; preferiblemente 20-86% p/p de un diluyente; preferiblemente 30-80% p/p de un diluyente; preferiblemente 10-25% en peso de un diluyente; preferiblemente 25-50% p/p de un diluyente; preferiblemente 34-60% p/p de un diluyente; preferiblemente 34-77% p/p de un diluyente; preferiblemente 45-65% p/p de un diluyente; preferiblemente, 39-80% p/p de un diluyente; preferiblemente, 45-49% p/p de un diluyente; preferiblemente, 46-50% p/p de un diluyente; preferiblemente, 45-48% p/p de un diluyente; preferiblemente, 46-48% p/p de un diluyente; lo más preferible, 47,5% p/p de un diluyente.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 2-20% p/p de un aglutinante; preferiblemente 2-10% p/p de un aglutinante; preferiblemente 5-20% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 5-10% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 3-6% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 3-8% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 4-6% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 5-10% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 4-8% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 5-9% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 4-7% p/p de un aglutinante; preferiblemente, 5-7% p/p de un aglutinante; lo más preferible, 5% p/p de un diluyente.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 2-20% p/p de un disgregante; preferiblemente 2-10% p/p de un disgregante; preferiblemente 5-20% p/p de un disgregante; preferiblemente, 5-10% p/p de un disgregante; preferiblemente 4-8% p/p de un disgregante; preferiblemente 5-8% p/p de un disgregante; preferiblemente, 3-7% p/p de un disgregante; preferiblemente, 3-6% p/p de un disgregante; preferiblemente, 4-6% p/p de un disgregante; lo más preferible, 6% p/p de un disgregante.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 1-10% p/p de un lubricante; preferiblemente, 0,1-2,5% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1-5% p/p de un lubricante; preferiblemente, 0,5-2% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1-2% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1-1,5% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1-2,5% p/p de un lubricante; preferiblemente 1,3-1,7% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1,4-1,8% p/p de un lubricante; preferiblemente 1,3-1,6% p/p de un lubricante; preferiblemente, 1,4-1,6% p/p de un lubricante; lo más preferible, 1,5% p/p de un lubricante.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 15-60% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 25-75% p/p, croscarmelosa de sodio al 4-8% p/p, povidona al 4-6% p/p y estearato de magnesio al 0,5-2% p/p.

En aún otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 30-50% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 35-60% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-8% p/p, povidona al 4-6% p/p y estearato de magnesio al 1-2% p/p.

En una realización más preferida de la presente invención, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

ES 2 309 363 T3

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 10-16% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 65-80% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-10% p/p, povidona al 4-8% p/p y estearato de magnesio al 1-2% p/p.

5 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 15,2% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 72,7% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5,1% p/p y estearato de magnesio al 1% p/p.

10 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 38-42% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 45-49% p/p, croscarmelosa de sodio al 4-8% p/p, povidona al 3-7% p/p y estearato de magnesio al 1,3-1,7% p/p.

15 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 39-43% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 46-50% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-9% p/p, povidona al 4-8% p/p y estearato de magnesio al 1,4-1,8% p/p.

20 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 38-41% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 45-48% p/p, croscarmelosa de sodio al 4-7% p/p, povidona al 3-6% p/p y estearato de magnesio al 1,3-1,6% p/p.

En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 39-43% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 46-50% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-9% p/p, povidona al 4-8% p/p y estearato de magnesio al 1,4-1,8% p/p.

25 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 39-41% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 46-48% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-7% p/p, povidona al 4-6% p/p y estearato de magnesio al 1,4-1,6% p/p.

30 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 39-43% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 46-50% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-9% p/p, povidona al 4-8% p/p y estearato de magnesio al 0,8-1,5% p/p.

35 En otras realizaciones preferidas, la formulación de las realizaciones preferidas de la presente invención comprende 39-43% p/p de una indonilona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 46-50% p/p, croscarmelosa de sodio al 5-9% p/p, povidona al 4-8% p/p y estearato de magnesio al 0,8-1,2% p/p.

Alternativamente, la densidad aparente de la formulación sólida que comprende una indonilona de fórmula I es de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 veces más grande que la densidad aparente de la indonilona de fórmula I en sí misma. En otras realizaciones preferidas, la densidad aparente de la formulación sólida que comprende una sal malato de una indonilona de fórmula I es aproximadamente 2 a aproximadamente 8 veces mayor que la densidad aparente de la sal malato de la indonilona de fórmula I en sí misma. En realizaciones más preferidas, la densidad aparente de la formulación es aproximadamente 3 a aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 4 a aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 5 a aproximadamente 8 veces, o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 veces mayor que la densidad aparente de la indonilona de fórmula I (o la sal malato de la misma) en sí misma.

45 En otras realizaciones preferidas, la densidad aparente de la formulación sólida que comprende una sal malato de una indonilona de fórmula I es al menos aproximadamente 2 veces mayor que la densidad aparente de la sal malato de la indonilona de fórmula I en sí misma. En realizaciones más preferidas, la densidad aparente de la formulación es al menos aproximadamente 3 veces, o al menos aproximadamente 4 veces mayor que la densidad aparente de la indonilona de fórmula I (o la sal malato de la misma) en sí misma. En una realización más preferida, la densidad aparente de la formulación es al menos aproximadamente 5 veces mayor que la densidad aparente de la indonilona de fórmula I (o la sal malato de la misma) en sí misma. En las realizaciones más preferidas, la densidad aparente de la formulación es al menos aproximadamente 6 o al menos aproximadamente 7 veces mayor la densidad aparente de la indonilona de fórmula I (o la sal malato de la misma) en sí misma.

55 En una realización más preferida de la presente invención, la formulación no comprende un potenciador de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, y similares) o un tensioactivo (por ejemplo, un copolímero de óxido de etileno como PLURONIC™ F68 y similares).

60 *Procedimientos de Tratamiento*

En realizaciones preferidas de la invención, las formulaciones son efectivas en tratar o prevenir una afección anormal en un paciente en necesidad de tal tratamiento. El paciente es preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano.

65 El término “prevenir” como se usa en el presente documento hace referencia a administrar la formulación a un paciente antes de que la afección anormal se manifieste por sí misma en ese paciente.

El término “tratar” como se usa en el presente documento hace referencia al procedimiento de la invención que tiene un efecto terapéutico y alivia o deja sin efecto al menos parcialmente la afección anormal en el organismo (por ejemplo, paciente).

- 5 El término “efecto terapéutico” como se usa en el presente documento hace referencia inhibición de afección anormal. El término “efecto terapéutico” se refiere también a la inhibición de factores que causan o contribuyen a la afección anormal. Un efecto terapéutico alivia en algún grado uno o más de los síntomas de la afección anormal.

- 10 El término “mamífero” como se usa en el presente documento hace referencia preferiblemente a los organismos de la clase conocida como “Mammalia”, tales como ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias, cabras, ovejas, caballos, vacas, perros, gatos, monos, simios, seres humanos, y similares; más preferiblemente perros, gatos, monos, simios, seres humanos, y similares; y lo más preferiblemente seres humanos.

- 15 El término “afección anormal” hace referencia a una función en las células o tejidos de un paciente que se desvía de las funciones normales en ese paciente. Una afección anormal puede referirse a proliferación celular (por ejemplo, ser un trastorno proliferativo celular) como se describe en el presente documento.

- 20 El término “trastorno proliferativo celular” como se usa en el presente documento hace referencia a un trastorno donde una proliferación celular en exceso de uno o más subgrupos de células en un organismo pluricelular tiene lugar dando como resultado daño (por ejemplo, diconfort o expectativa de vida disminuida) para el organismo pluricelular. El exceso de proliferación celular se puede determinar mediante referencia a la población general y/o mediante referencia a un paciente particular (por ejemplo, en un punto de vista más temprano en la vida del paciente). Los trastornos celulares hiperproliferativos pueden tener lugar en diferentes tipos de animales y en seres humanos, y producen manifestaciones físicas diferentes dependiendo de las células afectadas. Los trastornos celulares hiperproliferativos
- 25 incluyen sin limitación cánceres, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos autoinmunes, y similares. Los trastornos proliferativos celulares adecuados para tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen sin limitación cánceres (por ejemplo, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma, mioblastoma, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres renales, cánceres ováricos, cánceres hepáticos, cánceres pancreáticos, cánceres de vejiga, cánceres de tiroides, cánceres de próstata, cánceres colorrectales, cánceres
- 30 de tumores sólidos, cáncer de colon, cáncer de cerebro, cánceres de sangre, cánceres de huesos, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, sarcoma de Kaposi, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de piel, y similares, cánceres de pulmón no de células pequeñas, y similares).

- 35 En referencia al tratamiento de afecciones anormales causadas, en todo o en parte, por un trastorno proliferativo celular, un efecto terapéutico hace referencia a uno o más de los siguientes: (a) reducir tamaño tumoral, (b) inhibir (por ejemplo, ralentizar o detener) metástasis tumoral; (c) inhibir crecimiento tumoral; y (d) aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con la afección normal.

- 40 Así, las formulaciones de la presente invención son efectivas en procedimientos de prevenir para tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento que comprende administrar oralmente una formulación que comprende una indolinona, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y un diluyente a dicho paciente. Preferiblemente, la indolinona es una indolinona de Fórmula I, y sales farmacéuticamente activas, profármacos, derivados, y análogos de los mismos. En una formulación preferida, la formulación carece de un tensioactivo.

- 45 En realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, la indolinona se solubiliza combinando con un equivalente molar de una solución ácida. Preferiblemente, la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido fosfórico, y similares, y composiciones adecuadas de dos o más de los
- 50 mismos.

- En aún otras realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, uno o más compuestos polihidroxicarbólicos se añaden a la formulación. Los uno o más compuestos polihidroxicarbólicos se seleccionan del grupo constituido por polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, propilenglicol, glicerina, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los
- 55 mismos. Preferiblemente, los uno o más compuestos polihidroxicarbólicos son polietilenglicol 300.

- En otras realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, se añade un tampón a la formulación. El pH del tampón es tres
- 60 unidades de pH más bajo que la pK_b de dicha indolinona sustituida ionizable. Preferiblemente, el tampón tiene una molaridad entre 0,01 M y 0,1 M, y se selecciona del grupo constituido por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Alternativamente, el tampón se selecciona del grupo constituido por fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, tampones de base de Tris, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o
- 65 más de los mismos. Preferiblemente, el tampón es tampón fosfato de sodio.

En otras realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, la formulación contiene también un conservante farmacéuticamen-

te aceptable. Preferiblemente, el conservante se selecciona del grupo constituido por alcohol bencílico, metilparabeno, etilparabeno, fenol, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el conservante es alcohol bencílico.

5 En otras realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, la formulación contiene también un antioxidante. Preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo constituido por metabisulfito de sodio, EDTA, ácido ascórbico, alcohol bencílico, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, y preferiblemente es alcohol bencílico.

10 En aún otras realizaciones preferidas de un procedimiento de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento con una formulación oral, el paciente es un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención son efectivas en procedimientos de prevenir o tratar una afección anormal en un paciente en necesidad de tratamiento que comprende administrar oralmente al paciente una formulación que comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, y uno o más aceites farmacéuticamente aceptables.

Otras características y ventajas de la invención serán patentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y a partir de las reivindicaciones.

20 *Dosificación*

Los compuestos, combinaciones y composiciones farmacéuticas adecuados para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito deseado; es decir, la modulación de actividad proteínquinasa (PK) o el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con la PK.

El trastorno relacionado con proteínquinasas anteriormente referido se selecciona del grupo constituido por un trastorno relacionado con EGFR, un trastorno relacionado con PDGFR, un trastorno relacionado con IGFR y un trastorno relacionado con flk.

El trastorno relacionado con proteínquinasas anteriormente referido es un cáncer seleccionado del grupo constituido por carcinoma de células escamosas, sarcomas tales como el sarcoma de Kaposi, astrocitoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia y glioma en un aspecto adicional de esta invención.

El trastorno relacionado con proteínquinasas anteriormente referido se selecciona del grupo constituido por diabetes, un trastorno de hiperproliferación, enfermedad de von Hippel-Lindau, reestenosis, fibrosis, soriasis, osteoartritis, artritis reumatoide, un trastorno inflamatorio, mastocitosis y angiogénesis en aún otro aspecto de esta invención.

Los trastornos adicionales que se pueden tratar o prevenir usando los compuestos de esta invención son trastornos inmunológicos tales como enfermedad autoinmune (SIDA) y trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis.

45 Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está bien dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

50 Para cualquier compuesto usado en los procedimientos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Después, la dosificación se puede formular para usar en modelos animales tal como para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CI_{50} como se determina en cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición mediana-máxima de la actividad PK). Tal información se puede usar también después para determinar con más seguridad dosis útiles en seres humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la CI_{50} y la DL_{50} (ambas de las cuales se discuten en otro lugar del presente documento) para un compuesto sujeto. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar en formular un intervalo de dosificación para usar en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La dosificación exacta se puede elegir mediante el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl, y col., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Capítulo 1 página 1).

Los compuestos terapéuticos serían más potentes en inhibir actividad de tirosina quinasas receptoras que en ejercer un efecto citotóxico. Una medida de la efectividad y toxicidad celular de un compuesto se puede obtener determinan-

do el índice terapéutico; es decir, CI_{50}/DL_{50} . CI_{50} , la dosis requerida para lograr el 50% de inhibición, se puede medir usando técnicas estándar tales como aquellas descritas en el presente documento. DL_{50} , la dosificación que da como resultado 50% de toxicidad, se puede medir también mediante técnicas estándar también (Mossman, 1983, J. Immunol. Methods, 65:55-63), midiendo la cantidad de LDH liberado (Korzeniewski y Callewaert, 1983, J. Immunol. Methods, 64:313; Decker y Lohmann-Matthes; 1988, J. Immunol. Methods, 15:61), o midiendo la dosis letal en modelos animales. Se prefieren los compuestos con un índice terapéutico grande. Así, en un aspecto de la invención, una dosificación preferida de los compuestos, agentes, combinaciones, y composiciones farmacéuticas contempladas para usar en la invención requiere que el índice terapéutico de cada componente activo sea mayor que 2, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 50.

La cantidad e intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de las especies activas, que son suficientes para mantener los efectos moduladores de quinasas. Estos niveles plasmáticos se refieren a concentraciones efectivas mínimas (CEM). La CEM puede variar para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr inhibición del 50-90% de una quinasa puede determinarse usando los ensayos descritos en el presente documento. Las dosificaciones necesarias para lograr la CEM dependerán de características individuales y de la vía de administración. Los ensayos de HPLC o los bioensayos se pueden usar para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación se pueden determinar también usando el valor de CEM. Los compuestos se administrarían usando un régimen que mantiene niveles plasmáticos por encima de la CEM durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30-90% y lo más preferiblemente entre el 50-90%.

En casos de administración local o de captación selectiva, la concentración efectiva local del fármaco puede no estar relacionada con concentración plasmática y otros procedimientos conocidos en la técnica se pueden emplear para determinar la cantidad de dosificación y el intervalo de dosificación correctos.

La cantidad de una composición administrada, por supuesto, dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la afección, la manera de administración, el juicio del médico que prescribe, etc.

En general, una “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un agente o su metabolito que es efectiva para prevenir, aliviar, reducir o mejorar síntomas de enfermedad y/o los efectos secundarios no deseados atribuibles a tratamiento de enfermedad con otro agente o su metabolito, o para prolongar la supervivencia del paciente que se esté tratando. Más particularmente, en referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva hace referencia a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño de (o preferiblemente eliminar) el tumor; (2) inhibir (es decir, ralentizar en algún grado, preferiblemente parar) metástasis tumoral; (3) inhibir en algún grado (es decir ralentizar en algún grado, preferiblemente parar) el crecimiento tumoral; y/o (4) aliviar en algún grado (o preferiblemente eliminar) un o más síntomas asociados con el cáncer y/o uno o más efectos secundarios más indeseados atribuibles a tratamiento del cáncer con otro agente o su metabolito. Ejemplos no limitantes de cantidades terapéuticamente efectivas de agentes y compuestos particulares contemplados para usar en la presente invención se describen adicionalmente más adelante.

Además de la definición general anterior, mediante una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un agente se quiere decir cualquier cantidad administrada en cualquier manera y en cualquier régimen de tratamiento como se puede reconocer actualmente en las técnicas medicas o como puede suceder como el resultado de desarrollos futuros con respecto al uso de estos agentes.

Un “régimen de tratamiento” hace referencia a cantidades específicas de la indolinona sustituida ionizable contemplada para usar en esta invención administrada a horarios fijos en una forma ajustada durante un periodo de tiempo establecido.

Cuando se hace referencia a “horarios fijos” de administración dentro de un régimen de tratamiento, “días consecutivos” significa días del calendario consecutivos; es decir, lunes, martes, miércoles, etc. Días “escalonados” significan días del calendario con otros días del calendario entre ellos, por ejemplo, sin limitación, lunes, miércoles, sábado, etc.

Además, con respecto a una “cantidad terapéuticamente efectiva” de una indolinona sustituida hidrolizable, la frase hace referencia a una cantidad del compuesto suficiente para inhibir el crecimiento, tamaño y vascularización; es decir angiogénesis y/o vasculogénesis, de tumores durante los periodos de “recuperación”, es decir, los periodos en un régimen de tratamiento cuando ningún otro agente quimioterapéutico se está administrando a un paciente.

Los compuestos de las realizaciones preferidas de la presente invención se pueden administrar en dosis que varían de aproximadamente 1 mg/m² a aproximadamente 3000 mg/m². En una realización preferida actualmente, la dosificación está entre 50 mg/m² y 2400 mg/m². En otra realización preferida, las cantidades terapéuticamente efectivas de composición de indolinona comprenden de aproximadamente 50 a aproximadamente 800 mg/m². Por supuesto, la dosis debería depender de un número de factores, incluyendo factor específico de pacientes, por ejemplo, peso, régimen de dosificación (por ejemplo, frecuencia, vía de administración, efecto de comida) etc.

En una realización preferida actualmente, la dosis de composición de indolinona se administra durante periodos de descanso cuando ningún otro agente se está administrando a un paciente.

Comprimidos

Se conocen en la técnica procedimientos de fabricar comprimidos. Los tres procedimientos básicos para la preparación de comprimidos o cápsulas prensados son el procedimiento de granulación húmeda, el procedimiento de granulación seca y el prensado directo (comprimidos). (Ansel y col., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems" 1995, Williams and Wilkins, que se incorpora mediante referencia en su totalidad).

La granulación húmeda es un procedimiento ampliamente empleado para la producción de comprimidos o cápsulas prensados. Las etapas requeridas en la preparación de comprimidos o cápsulas mediante este procedimiento se pueden separar como sigue: (1) pesar y mezclar los ingredientes (2) preparar la granulación húmeda (3) rastrear la masa húmeda en pellas o gránulos (4) secar (5) tamizar en seco (6) lubricación y mezclar y (7) comprimir mediante prensado o encapsular. En pesar y mezclar el ingrediente activo y cualquier agente de carga, agente disgregante requerido en la formulación se pesan y mezclan minuciosamente. La cantidad total del disgregante no se añade siempre a la mezcla fármaco-diluyente, sino que una parte se reserva para adición posterior con el lubricante para la granulación preparada del fármaco. La granulación se lleva a cabo añadiendo un aglutinante líquido o un adhesivo a la mezcla en polvo, haciendo pasar a la masa humedecida a través de un tamiz del tamaño de malla deseado, secando la granulación y después haciéndola pasar a través de un segundo tamiz de tamaño de malla menor para reducir adicionalmente el tamaño de los gránulos. Generalmente la granulación húmeda se prensa a través de un tamiz de malla. Después de que todo el material se ha convertido en gránulos, la granulación se extiende uniformemente en trozos grandes de papel y se seca. Después de secar, se añade generalmente un lubricante seco a la granulación tal que cada gránulo está recubierto con lubricante. La formulación se prensó después en comprimidos o se encapsuló.

En el procedimiento de granulación en seco, la granulación se forma no mediante humidificación o añadiendo un agente aglutinante a la mezcla de fármaco pulverizada comprimiendo masas grandes de la mezcla y subsiguientemente aplastando y dando tamaño a estas piezas dentro de gránulos más pequeños. Mediante este procedimiento bien el ingrediente activo o bien el diluyente tendrían propiedades cohesivas con el fin de que las masas grandes se formen. Después de pesar y mezclar los ingredientes el polvo se "pone en postas" o se prensa en grandes comprimidos planos o pellas. Las postas se deshacen a mano o mediante un molino y se hacen pasar a través de un tamiz de tamaño de malla deseado para darlas tamaño. Se añade lubricante y los comprimidos se preparan mediante compresión o la mezcla de fármaco se encapsula.

Envasado

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete puede por ejemplo comprender lámina de metal o de plástico, tal como un paquete de ampollas. El paquete o dispositivo dispensador puede acompañarse por instrucciones para administración. El paquete o dispositivo dispensador puede estar también acompañado por un aviso asociado con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la elaboración, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que es reflejador de aprobación por la agencia de la forma de las composiciones o de administración a seres humanos o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser de la marca aprobada por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción o de una inserción de producto aprobado. Se pueden preparar también las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, situado en un recipiente apropiado, y marcado para tratamiento en una afección indicada. Las afecciones adecuadas indicadas en la marca pueden incluir tratamiento de un tumor, inhibición de angiogénesis, tratamiento de fibrosis, diabetes, y similares.

Ejemplos de síntesis

Los compuestos de esta invención, así como los 2-oxindoles y aldehídos precursores, pueden sintetizarse fácilmente usando técnicas bien conocidas en las artes químicas. Las síntesis de los compuestos de las realizaciones preferidas de la presente invención se desvelan en el documento de los Estados Unidos de N°. de Serie: 10/076.140, presentado el 15 de febrero de 2002, Solicitud PCT N°.: PCT/US02/04407, y la Solicitud PCT WO 01/60814 publicada; y el documento de los Estados Unidos de N°. de Serie: 10/281.985, presentada el 13 de agosto de 2002, reivindicando prioridad para el documento de los Estados Unidos de N°. de Serie: 60/312.353, presentada el 15 de agosto de 2001. Aún, se apreciará por los expertos en la técnica que otras vías de síntesis para formar los compuestos de la invención están disponibles y que lo siguiente se ofrece a modo de ejemplo y no de limitación.

Ejemplos de formulación

Generalmente, las formulaciones de las realizaciones preferidas de la presente invención se preparan combinando el ingrediente farmacéuticamente activo (API) con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

ES 2 309 363 T3

Procedimiento para Fabricar una Composición Granular

1. Mezclar todos los ingredientes, excepto estearato de magnesio y croscarmelosa de sodio al 50% en un granulador de cizallamiento elevado.
2. Granular usando agua purificada como el fluido de granulación.
3. Secar gránulos en un granulador de lecho fluido.
4. Moler gránulos secados con un tamiz oscilante para el tamaño de gránulo apropiado.
5. Mezclar el gránulo tamizado con la croscarmelosa de sodio restante (50%) en un tamaño apropiado.
6. Añadir estearato de magnesio y mezclar.

Ejemplo 1

(Referencia)

Composición de cápsulas de gelatina dura de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-21,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico				
Nombre de Ingrediente	Concentración en Granulación (% p/p)	Cantidad en Cápsula de 50 mg (mg)	Cantidad en Cápsula de 75 mg (mg)	Cantidad en Cápsula de 200 mg (mg)
API	65,0	50,0	75,0	200,0
Manitol	23,5	18,1	27,2	72,4
Croscarmelosa de Sodio ^e	6,0	4,6	6,9	18,4
Povidona (K-25)	5,0	3,8	5,7	15,2
Estearato de Magnesio	0,5	0,38	0,57	1,52
Cápsula	-	Tamaño 1	Tamaño 3	Tamaño 0

En el Ejemplo 1, se usó la forma de base libre del compuesto. La densidad aparente de la composición granular de la formulación usada fabricando una cápsula de 50 mg fue 0,44 kg/l y la densidad aparente compactada fue 0,60 kg/l. La densidad aparente de la composición granular de la formulación usada fabricando una cápsula de 75 mg fue 0,46 kg/l y la densidad aparente compactada fue 0,63 kg/l. La razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente para ambas formulaciones fue 1,36 kg/l.

ES 2 309 363 T3

Ejemplo 2

(Referencia)

Composición de cápsulas de gelatina dura de L-malato de (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico		
Nombre/Grado de Ingrediente	Concentración en Granulación (% p/p)	Cantidad en Cápsula de 50 mg (mg)
API	75,0	66,800 ^a
Manitol	13,5	12,024
Croscarmelosa de Sodio	6,0	5,344
Povidona (K-25)	5,0	4,453
Estearato de Magnesio	0,5	1,445
Cápsula	-	Tamaño 3

Ejemplo 3

Composición de cápsulas de gelatina dura de L-malato de (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico				
Nombre/Grado de Ingrediente	Concentración en Granulación (% p/p)	Cantidad en Cápsula de 25 mg (mg)	Cantidad en Cápsula de 50 mg (mg)	Cantidad en Cápsula de 100 mg (mg)
API ^a	40,0	33,400 ^d	66,800 ^c	133,6 ^b
Manitol	47,5	39,663	79,326	158,652
Croscarmelosa de Sodio ^e	6,0	5,010	10,020	20,04
Povidona (K-25)	5,0	4,175	8,350	16,700
Estearato de	1,5	1,252	2,504	5,008

ES 2 309 363 T3

Magnesio				
Cápsula	-	Tamaño 3	Tamaño 1	Tamaño 0
^a La cantidad de sustancia de fármaco requerida para el lote se ajustará para tener 100% de la fuerza marcada para cápsulas. El ajuste apropiado se hará para cantidad de manitol manteniendo el mismo peso de carga para cada fuerza.				
^b Cantidad equivalente a 100 mg de base libre.				
^c Cantidad equivalente a 50 mg de base libre.				
^d Cantidad equivalente a 25 mg de base libre.				
^e Mitad intragranular mitad extragranular.				

La densidad aparente de la sal L-malato de la (2-dietilamino-etil)-amida del ácido 5-(S-fluoro-2-cloro-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, por sí misma, se midió estando entre aproximadamente 0,11 +/- 0,1. La densidad aparente de un lote de formulación (diferente de los lotes discutidos más adelante en el Ejemplo Comparativo) se midió siendo aproximadamente 0,68 kg/l para la cápsula de 50 mg, y la densidad aparente compactada fue aproximadamente 0,81 kg/l. Para las cápsulas de 25 mg, la densidad aparente fue aproximadamente 0,64 kg/l y la densidad aparente compactada fue aproximadamente 0,8 kg/l. Por lo tanto, la razón de la densidad de masa de la formulación a la densidad de la sal L-malato es de aproximadamente 0,68/0,11 = 6,81 para las cápsulas de 50 mg, y 0,64/0,11 = 5,81 para las cápsulas de 25 mg.

Ejemplo 4

Composición de Producto de Fármaco de Sal L-Malato SU011248: Cápsulas de Gelatina Dura de 12,5 mg		
Nombre/Grado de Ingrediente	Cápsula de 12,5 mg	
	Concentración en Granulación (% p/p)	Cantidad en Cápsula de 12,5 mg (mg)
Código de Formulación	J-010398-AC	J-010398-AC-00
Sal de L-malato SU011248 ^a	15,2	16,70 ^b
Manitol NF	72,7	80,00
Croscarmelosa de sodio NF	6,0	6,60

ES 2 309 363 T3

Povidona (K-25) USP	5,1	5,60
Estearato de Magnesio NF	1,0	1,10
Peso de Carga Total	100	110,0
Cápsula	-	Naranja Suizo, Tamaño 4

^aLa cantidad de sustancia de fármaco requerida para el lote se ajustará conteniendo el 100% de la fuerza marcada. El ajuste apropiado se hará para cantidad de manitol manteniendo el mismo peso de carga para cada fuerza.

^bCantidad equivalente a 12,5 mg de base libre.

La densidad aparente de esta formulación fue aproximadamente 0,67 kg/l y la densidad aparente compactada fue 0,77 kg/l. La distribución por tamaño de las partículas es como sigue:

Tamaño de Partículas (µm)	Porcentaje
>1000	0,26
1000-710	6,50
710-500	5,1
500-250	19,0
250-106	54,0
<106	15,2

Ejemplo 5

Formulación para 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

Se formuló 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida como la sal maleato. El compuesto se formuló en el mismo modo como se describe anteriormente en la sección titulada "Procedimiento para Fabricar una Composición Granular", y en ejemplos 1-4. El compuesto se formula bien como el isómero (R), bien como el isómero (S) o bien como mezclas de ambos isómeros.

La sal maleato de este compuesto se determinó teniendo una densidad de masa de aproximadamente 0,05-0,07 kg/l.

Ejemplo Comparativo

Se desarrolló una cápsula que contiene una formulación que comprende 75% p/p de la sal malato de la (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico. Véase tabla 1, parte inferior. Durante la producción de cápsulas usando esta cantidad del API, sin embargo, se observaron problemas de pegado excesivos durante el procedimiento de carga de la cápsula. Los problemas de pegado tuvieron lugar en la tolva, las cabezas de carga y otras partes móviles de la máquina de cargar cápsulas. Los problemas de pegado exigen detener el procedimiento de rellenar cápsulas varias veces lavando las partes de la máquina.

Una formulación mejorada se desarrolló como se muestra en la tabla 1, más adelante. La nueva formulación comprende L-malato de (2-dietilaminoetil)amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico al 40% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p. La formulación mejorada no presenta los problemas de pegado observados con la formulación al 75% p/p.

ES 2 309 363 T3

TABLA 1

*Comparación de la formulación al 75% p/p con la formulación al 40%**

Nombre/Grado de Ingrediente	Concentración (% p/p)	Nombre/Grado de Ingrediente	Concentración (% p/p)
API	75,00	API	40,00
Manitol	13,50	Manitol	47,50
Croscarmelosa de sodio (dentro)	3,00	Croscarmelosa de sodio (dentro)	3,00
Povidona K25 (dentro)	5,00	Povidona K25 (dentro)	5,00
Croscarmelosa de sodio (fuera)	3,00	Croscarmelosa de sodio (fuera)	3,00
Estearato de magnesio (fuera)	0,50	Estearato de magnesio (fuera)	1,50
La reducción de API se compensó mediante un incremento en la cantidad de manitol			

Procedimientos de Granulación y Mezcla

Estos lotes se produjeron; dos usando 150 g de API y una usando 200 g de API.

Para granulación húmeda, se usó un granulador de cizallamiento alto (Key international KG 5) equipado con un cuenco de 3 l. El lote de API de 200 g (500 g de mezcla seca) cargó aproximadamente el 45% del volumen del cuenco.

El API y los excipientes intragranulares (orden de adición: manitol, povidona y croscarmelosa de sodio) se mezclaron dentro del granulador de cizallamiento alto durante aproximadamente 2 minutos usando velocidad de impulsor de aproximadamente 300 r.p.m. y velocidad de picadora de aproximadamente 4.000 r.p.m. El contenido de agua residual (L.O.D.) de la mezcla seca se midió sobre una muestra representativa y se expresó como pérdida porcentual de masa tras secado de la muestra (prueba dirigida usando un equilibrio térmico con temperatura de secado de 110°C, hasta que se alcanza el peso constante de muestra).

El agua se añadió a través de un embudo a la mezcla; la velocidad del impulsor fue aproximadamente 400 r.p.m. y la velocidad de picadora fue de aproximadamente 5000-6000 r.p.m. Se añadió agua y se amasó el material hasta que los gránulos estuvieron húmedos pero no fueron pegajosos. El trabajador de habilidad normal en la técnica sería capaz de establecer el punto en el cual los gránulos están húmedos pero no pegajosos.

Las cantidades de agua añadida y los tiempos de granulación se resumen en la siguiente tabla.

TABLA 2

Detalles del Procedimiento de Granulación

Cantidad de API (g)	L.O.D. de mezcla seca	Cantidad de agua	% de Agua (en formulación completa)	Tiempo de granulación
150	1,65%	90 sobrehumedecido	24,0	6'30''
150	1,57%	70	18,7	8'
200	1,41%	92,2	18,4	8'

ES 2 309 363 T3

El procedimiento de secado se llevó a cabo en un secador de lecho fluido Uni-Glatt con temperatura de aire de entrada a 60°C, hasta que se alcanzó una temperatura de aire de salida de 40°C. Se hizo la evaluación de L.O.D. y se detuvo el procedimiento de secado si se obtuvo un valor igual a o menor de la mezcla seca de partida.

- 5 Los procedimientos de secado para los lotes segundo y tercero se llevaron a cabo con tapa al 25-30% y duraron 19 y 22 minutos, respectivamente. Los valores de L.O.D. al final del procedimiento estaban por debajo del límite requerido.

El procedimiento de secado se detuvo cuando el L.O.D. estuvo por debajo del 2,5%.

10

Se dio tamaño a los gránulos secos a través de molino (fluidair granulmill junior) equipado con tamiz de 1 mm (agujeros redondos); el procedimiento se llevó a cabo con velocidad de molino de 1500 r.p.m. Al final del procedimiento, el L.O.D. se registró y los valores estuvieron dentro de los límites propuestos.

- 15 Para cada granulación, la densidad aparente y la densidad aparente compactada y la distribución de tamaños de partículas se registraron; para determinación de distribución de tamaño de partículas, se usó el equipamiento de Cribado en Tamiz Sónico. Véase más adelante para valores representativos para densidad aparente compactada y distribución de tamaño de partículas.

- 20 Los gránulos de los lotes que no se sobrehumedecieron se combinaron y se obtuvo una mezcla final de 746,3 g. Se llevaron a cabo medidas de L.O.D. y de densidad y prueba de distribución de tamaño de partículas en la mezcla final. Véase más adelante para datos.

Procedimientos Para Carga de Cápsulas

25

Manual

Usando la mezcla final anterior, se prepararon cápsulas de 25, 50 y 1000 mg (calculadas en base a la base libre).

- 30 Las cápsulas se cargaron a mano usando una cabeza de carga volumétrica de una máquina de Zanasí A5. Antes de comenzar la encapsulación, se registraron veinte pesos de dosificación evaluando la configuración correcta de la cabeza de carga.

- 35 Durante la carga, el peso de la dosificación se comprobó periódicamente garantizando tanta uniformidad como sea posible. Las cápsulas y el montaje fueron de tamaño 3 para 25 mg (calculados en base a la base libre), de tamaño 1 para 50 mg y de tamaño 0 para 100 mg.

Automático

- 40 Una máquina de carga automática estaba equipada con troqueles de tamaño 3 en el sistema de alimentación y con recipiente de tamaño uno en el disco de cápsula, para preparar cápsulas de 50 mg. La velocidad de operación era aproximadamente 3000 cápsulas/hora; la configuración de los cuatro sistemas aplanadores fue a 20 mm (la presión más baja).

Resultados y Discusión

Granulación

- 50 Las siguientes tablas comunican las densidades y los valores de distribución de tamaño de partículas para los dos lotes usados preparando la mezcla final.

TABLA 3

Valores de densidad para granulaciones

55

Lote	2204-007	2204-014	Mezcla final
Densidad aparente (g/ml)	0,61	0,62	0,63
Densidad compactada (g/ml)	0,73	0,75	0,77

60

65

ES 2 309 363 T3

TABLA 4

Valores de distribución de tamaño de partículas para granulaciones

Lote	2204-007	2204-014	Mezcla final
Malla	% retenido	% retenido	% retenido
20	0,47	0,19	0,38
40	17,57	11,59	11,30
60	33,62	20,33	23,17
80	20,51	21,75	19,94
100	7,31	12,92	10,83
200	13,49	24,69	19,28
finos	7,22	8,64	10,64

Los dos lotes de granulación mostraron densidades buenas y fluyeron muy bien.

Determinaciones de Densidad aparente compactada, Densidad Aparente y Distribución en Tamaño de Partículas

Las determinaciones de densidad aparente compactada y de densidad aparente se llevan a cabo como sigue:

(a) Un cilindro de vidrio de 250 ml se carga con gránulos de formulación hasta la marca de volumen de 100-200 ml.

(b) La masa del cilindro se registra y la densidad aparente se determina calculando la razón de la masa de los gránulos de formulación frente al volumen de los gránulos de formulación.

(c) El cilindro se pone después dentro de un aparato de compactación y el volumen está y se registra después de 10; 50 y 1250 golpecitos.

(d) La razón entre la masa de los gránulos de formulación y su volumen después de 1250 golpecitos es la densidad aparente compactada.

(e) Si la diferencia de volumen después de 500 y 1250 golpecitos es más elevada que 2 ml, se aplican otros 1250 golpecitos antes de leer el volumen otra vez y calcular la densidad aparente compactada.

Las distribuciones de tamaño de partículas se determinan usando tamices (1000, 710, 500, 250, 106 micrómetros) y un aparato de tamizado que vibra durante un periodo de tiempo especificado (por ejemplo, 3 minutos).

Carga de la cápsula

La mezcla final obtenida se usó rellenando manualmente 25 cápsulas de 25 mg (calculados basados en base a la base libre) usando una cabeza de carga de la máquina de cargar cápsulas Zanasi AZ5, equipada con dosificador de tamaño 3. El peso de carga teórico fue 83,3 mg; el peso promedio de vainas de tamaño 3 vacías fue de 48,7 mg y el peso promedio de las cápsulas cargadas fue 131,0 mg.

Primero, se cargaron 550 cápsulas de 25 mg (lote de gránulos 2204-014). Para estas cápsulas, el peso promedio de las vainas vacías 3 fue de 48,7 mg y el peso promedio de las cápsulas cargadas fue 131,0 mg. Se prepararon ochenta cápsulas de 50 mg (peso de carga 166,6 mg, lote de gránulos 2204-014) usando vainas de tamaño 1 que tenían un peso promedio de 74,4 mg; el peso promedio de las cápsulas cargadas fue 241,2 mg. Se prepararon cincuenta cápsulas de 100 mg (peso de carga 333,2 mg, lote de gránulos 2204-014) usando vainas de tamaño 0 que tienen un peso promedio de 95,4 mg; el peso promedio de las cápsulas cargadas fue 428 mg.

Los resultados de la prueba de carga de cápsulas automática (gránulos de lote 2204-014) fueron favorables, incluso si los troqueles usados (los menores disponibles) excedieron el peso de carga objetivo.

ES 2 309 363 T3

Fue posible obtener un peso de carga mínimo de aproximadamente 181,5 mg (166,6 mg teóricos para dosis de 50 mg) y la uniformidad de peso obtenido fue excelente (desviación estándar relativa al peso promedio (CV) <1,0%) indicando muy buena fluidez de la mezcla. En otras realizaciones preferidas, la CV puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 6%; de aproximadamente 6-4%; preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4%; más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3%; lo más preferiblemente <1%. Se produjeron aproximadamente 3500 cápsulas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

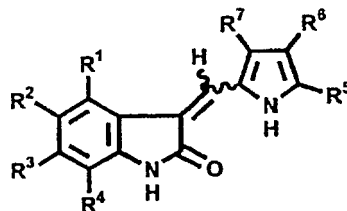
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida, comprendiendo dicha formulación 15-40% p/p de una indolinona de fórmula I:



(I)

en la que:

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, -(CO)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_nR¹⁶ y -C(O)NR⁸R⁹;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁵, arilo, heteroarilo y -S(O)₂NR¹³R¹⁴;

R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, arilo, heteroarilo, -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹⁴ y -S(O)₂R²⁰ (en los que R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y -NR¹³R¹⁴;

R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁷ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁷ y -C(O)R¹⁰; o

R⁶ y R⁷ pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, y -(CH₂)₆-; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ deben ser -C(O)R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R¹⁰ es -N(R¹¹)(CH₂)_nR¹² o -NHCH₂CH(OH)CH₂R¹²;

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R¹² se selecciona del grupo constituido por -NR¹³R¹⁴, -N⁺(O⁻)R¹³R¹⁴, -N(OH)R¹³, y -NHC(O)R¹³;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R¹⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴ y -C(O)NR¹³R¹⁴;

R¹⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

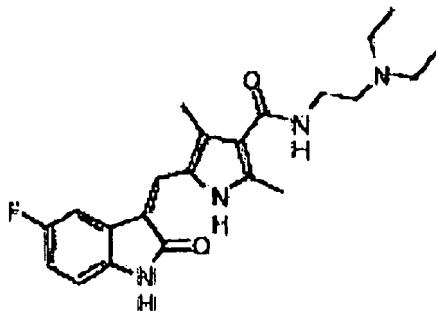
n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I; y

un vehículo farmacéuticamente aceptable de la misma comprendiendo 10-86% p/p de uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, 2-20% p/p de uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, y 1-10% p/p de uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables.

2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho diluyente es manitol, dicho aglutinante es polivinilpirrolidona, dicho disgregante es croscarmelosa de sodio y dicho lubricante es estearato de magnesio.

3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I es:



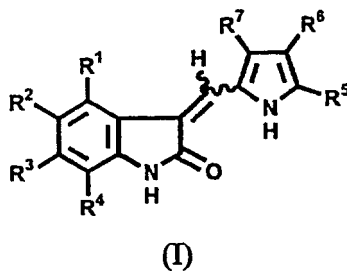
o una sal malato del mismo.

4. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

5. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación comprende 15,2% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 72,7% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5,1% p/p y estearato de magnesio al 1% p/p.

6. Una formulación sólida de la reivindicación 1, con la condición de que dicha formulación no comprenda un tensioactivo y/o un potenciador de flujo.

7. Una formulación sólida una indolinona de fórmula I:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, $-(CO)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_rR^{16}$ y $-C(O)NR^{8}R^9$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{15}$, arilo, heteroarilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$, arilo, heteroarilo, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ y $-S(O)_2R^{20}$ (en los que R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R^4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y $-NR^{13}R^{14}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{17}$ y $-C(O)R^{10}$; o

ES 2 309 363 T3

R^6 y R^7 pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, y $-(CH_2)_6-$; con la condición de que al menos uno de R^5 , R^6 o R^7 deben ser $-C(O)R^{10}$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$ o $-NHCH_2CH(OH)CH_2R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R^{12} se selecciona del grupo constituido por $-NR^{13}R^{14}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{14}$, $-N(OH)R^{13}$, y $-NHC(O)R^{13}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R^{13} y R^{14} pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R^{15} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^{17} se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^{20} es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

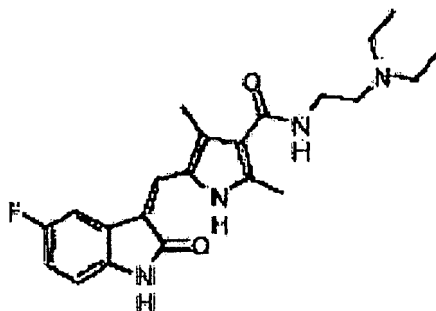
n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que la densidad aparente de dicha formulación es al menos aproximadamente 0,50 kg/l, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,60, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64, 0,65, 0,66, 0,67, 0,69 ó 0,7 kg/l.

8. La formulación de la reivindicación 7, en la que la razón de la densidad aparente compactada a la densidad aparente de dicha formulación es de aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,30, aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,25, o aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,20, o aproximadamente 1,10 a aproximadamente 1,15.

9. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicho compuesto es:



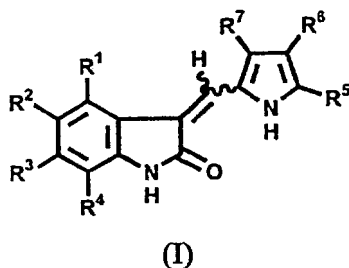
o una sal malato del mismo.

10. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicha formulación comprende 15-40% p/p del compuesto de indolinona.

11. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicha formulación comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

12. La formulación de la reivindicación 7, en la que dicha formulación comprende 15,2% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 72,7% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5,1% p/p y estearato de magnesio al 1% p/p.

13. Una formulación sólida que comprende una indolinona de fórmula I:



en la que:

R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, -(CO)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, -(CH₂)_rR¹⁶ y -C(O)NR⁸R⁹;

R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁵, arilo, heteroarilo y -S(O)₂NR¹³R¹⁴;

R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, trihalometilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴, arilo, heteroarilo, -NR¹³S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -NR¹³C(O)OR¹⁴ y -S(O)₂R²⁰ (en los que R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo);

R⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi y -NR¹³R¹⁴;

R⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y -C(O)R¹⁰;

R⁷ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁷ y -C(O)R¹⁰; o

R⁶ y R⁷ pueden combinarse para formar un grupo seleccionado del grupo constituido por -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, y -(CH₂)₆-; con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶ o R⁷ deben ser -C(O)R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilo;

R¹⁰ es -N(R¹¹)(CH₂)_nR¹² o -NHCH₂CH(OH)CH₂R¹²;

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

R¹² se selecciona del grupo constituido por -NR¹³R¹⁴, -N⁺(O⁻)R¹³R¹⁴, -N(OH)R¹³, y -NHC(O)R¹³;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

R¹³ y R¹⁴ pueden combinarse para formar un grupo heteroalíclico o heteroarilo;

R¹⁵ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y ariloxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, -C(O)R¹⁵, -NR¹³R¹⁴ y -C(O)NR¹³R¹⁴;

R¹⁷ se selecciona del grupo constituido por alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

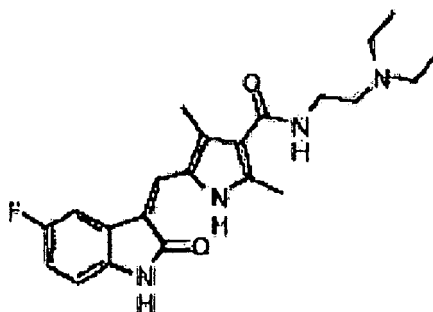
R²⁰ es alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

n y r son independientemente 1, 2, 3, o 4; o

sales farmacéuticamente activas del compuesto de fórmula I;

en la que dicha formulación está en forma particulada, y en las que no más del 55% de las partículas tienen un tamaño de menos de 250 micrómetros, o el tamaño de partícula medio está entre 106 y 250 micrómetros.

14. La formulación de la reivindicación 13, en la que dicho compuesto es:



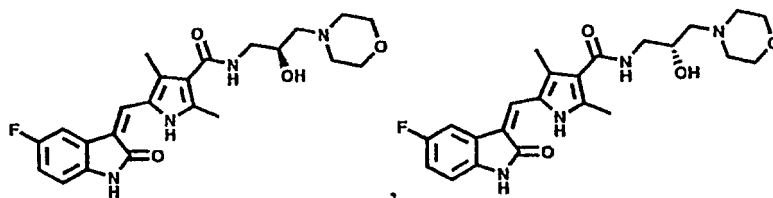
o una sal malato del mismo.

15. La formulación de la reivindicación 13, en la que dicha formulación comprende 15-40% p/p del compuesto de indolinona.

16. La formulación de la reivindicación 13, en la que dicha formulación comprende 40% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 47,5% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5% p/p y estearato de magnesio al 1,5% p/p.

17. La formulación de la reivindicación 13, en la que dicha formulación comprende 15,2% p/p de una indolinona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, manitol al 72,7% p/p, croscarmelosa de sodio al 6% p/p, povidona al 5,1% p/p y estearato de magnesio al 1% p/p.

18. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es:



o mezclas del mismo.