

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 912**

51 Int. Cl.:
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06706432 .9**
96 Fecha de presentación: **26.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1843771**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **USO DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE QUINASA TIE-2.**

30 Prioridad:
28.01.2005 US 647895 P
16.03.2005 US 662404 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
MANLEY, Paul W.;
MARTINY-BARON, Georg y
MESTAN, Juergen

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 373 912 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

Uso de pirimidilaminobenzamidas para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la actividad de quinasa tie-2.

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de pirimidilaminobenzamida para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la actividad de quinasa, especialmente la actividad de quinasa tie-2, a saber, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Antecedentes de la invención

- 10 Entre las quinasas, pueden distinguirse quinasas de tipo receptor y quinasas de tipo no receptor, así como tirosina y serina/treonina quinasas. Entre las tirosina quinasas de tipo receptor, Tie-2 (el receptor para angiopoyetina-1; también llamado TEK) se expresa en células endoteliales que revisten la luz de los vasos sanguíneos. Se ha observado que Tie-2 está implicada en la migración, el brote, la supervivencia de células endoteliales y el reclutamiento de células periendoelóticas durante la angiogénesis.

- 15 A diferencia del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y sus receptores de tirosina quinasa, que controlan el comienzo de la angiogénesis, las angiopoyetinas y la quinasa receptora Tie-2 están implicadas en la estabilización de los vasos y la remodelación vascular. Tie-2 es activada por angiopoyetina-1, pero antagonizada por un segundo ligando, angiopoyetina-2 (ang2). En zonas en las que tiene lugar la angiogénesis, el antagonista ang2 es regulado al alza. Así, todavía no ha sido posible concluir razonablemente si la inhibición de Tie-2 promueve o inhibe la angiogénesis.

- 20 En vista de los muchos mecanismos implicados en la patogénesis del desarrollo y el crecimiento de tumores, así como la patogénesis de otras enfermedades proliferativas, existe una necesidad de encontrar moduladores nuevos y útiles de la actividad de quinasas que representan frecuentemente un papel importante. Así, los compuestos que modulan la actividad de Tie-2 podrían afectar al crecimiento de tumores y la angiogénesis, esto podría proporcionar un nuevo enfoque para dirigirse a vasos tumorosos que no están afectados por la inhibición de VEGFR.

- 25 El problema que ha de ser resuelto por la presente invención es proporcionar nuevos compuestos químicos con propiedades ventajosas que sean útiles en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

WO2004/005281 y WO2004/029038 divulgan el uso de los compuestos reivindicados en el tratamiento de enfermedades proliferativas, p. ej. leucemia, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón o cáncer de próstata.

- 30 Denny et ál. (IDrugs (mayo 2002), 5 (5), 416 - 421) presenta que el bloqueo de la actividad de Tie-2 es un enfoque prometedor para tratar angiogénesis patológica implicada en el crecimiento de tumores y la metástasis.

WO95/09853 muestra el uso de derivados de N-fenil-2-piridinamina para el tratamiento de tumores.

WO2004/091480 enseña acerca del uso de moduladores de Tie-2 en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

- 35 Kido et ál. (Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (2005), 129 (2), 268 - 276) menciona que el bloqueo del receptor Tie-2 previene la hipertensión pulmonar.

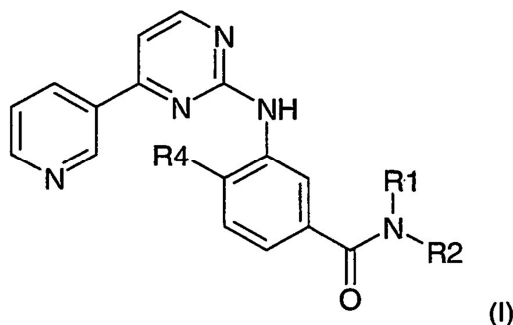
Chu et ál. (The Annals of Thoracic Surgery (2004), 43, 449 - 457) presenta que la inhibición de la expresión de Ang-1 puede ser una estrategia útil para prevenir y tratar la hipertensión pulmonar.

Descripción general de la invención

- 40 Sorprendentemente, los compuestos de pirimidilaminobenzamida de la presente invención son capaces de inhibir la actividad de quinasas Tie-2 y por lo tanto son útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de pirimidilaminobenzamida de fórmula I:



en la que

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), aciloxi-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior);

5 R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_3 idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos;

10 y R_3 representa hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amino, amino mono- o disustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos;

15 o en la que R_1 y R_2 juntos representan alquileo con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o disustituidos con alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, amino mono- o disustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileo con cuatro o cinco átomos de carbono; oxaalquileo con un oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o azaalquileo con un nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en el que el nitrógeno no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), carbamoil-alquilo(inferior), carbamoil N-mono- o N,N-disustituido-alquilo(inferior), cicloalquilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

20

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

25 y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades dependientes de quinasas, especialmente enfermedades dependientes de quinasas Tie-2, p. ej., como fármacos para tratar una o más enfermedades proliferativas. La presente invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula I para tratar o prevenir enfermedades dependientes de quinasas, especialmente enfermedades dependientes de Tie-2.

Los términos generales usados anteriormente y posteriormente en la presente memoria tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa:

30 El sufijo "inferior" indica un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación simple o múltiple.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se considera que esta significa también un único compuesto, sal o similar.

35 Cualesquiera átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Así, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereoisómeros de enantiómero puro.

La invención se refiere además a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I.

El alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e

incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. Preferiblemente, el alquilo inferior es metilo, propilo o terc-butilo.

El acilo inferior es preferiblemente formilo o alquil(inferior)-carbonilo, en particular acetilo.

- 5 Un grupo arilo es un radical aromático que está unido a la molécula a través de un enlace situado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una realización preferida, el arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, especialmente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o fenantrenilo, y no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes, especialmente seleccionados de amino, amino mono- o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquil(inferior)-tio, feniltio, fenil-alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-feniltio, alquil(inferior)-sulfonilo, fenilsulfonilo, fenil-alquil(inferior)-sulfonilo, alquil(inferior)-fenilsulfonilo, alquil(inferior)-sulfonilo, fenilsulfonilo, fenil-alquil(inferior)-sulfonilo, alquil(inferior)-fenilsulfonilo, halógeno-alquil(inferior)-mercapto, halógeno-alquil(inferior)-sulfonilo, tal como, especialmente, trifluorometanosulfonilo, dihidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bíciclico y alquilen(inferior)-dioxi unido en átomos de C adyacentes del anillo, tal como metilendioxo. Más preferiblemente, el arilo es fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, que en cada caso bien no está sustituido o bien está sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, p. ej. por metilo, por halógeno-alquilo(inferior), p. ej. trifluorometilo, o por fenilo; alquilen(inferior)-dioxo unido a dos átomos de C adyacentes, p. ej. metilendioxo, alquilo inferior, p. ej. metilo o propilo; halógeno-alquilo(inferior), p. ej. trifluorometilo; hidroxilo-alquilo(inferior), p. ej. hidroximetilo o 2-hidroxio-2-propilo; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior); p. ej. metoximetilo o 2-metoxietilo; alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), p. ej. metoxicarbonilmetilo; alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxi esterificado, especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, p. ej. metoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo o iso-propoxicarbonilo; carbamoilo N-monosustituido, en particular carbamoilo monosustituido con alquilo inferior, p. ej. metilo, n-propilo o iso-propilo; amino; alquil(inferior)-amino, p. ej. metilamino; di-alquil(inferior)-amino, p. ej. dimetilamino o dietilamino; alquilen(inferior)-amino, p. ej. pirrolidino o piperidino; oxaalquilen(inferior)-amino, p. ej. morfolino, azaalquilen(inferior)-amino, p. ej. piperazino, acilamino, p. ej. acetilamino o benzoilamino; alquil(inferior)-sulfonilo, p. ej. metilsulfonilo; sulfamoilo; o fenilsulfonilo.
- 30 Un grupo cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente con alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxilo, y además con oxo o fusionado a un anillo benzo, tal como en benzciclopentilo o benzciclohexilo.
- 35 El alquilo sustituido es alquilo como se definió anteriormente, especialmente alquilo inferior, preferiblemente metilo; en el que pueden estar presentes uno o más, especialmente hasta tres, sustituyentes, principalmente del grupo seleccionado de halógeno, especialmente flúor, amino, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N-alcanoil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo. Se prefiere especialmente el trifluorometilo.
- 40 El amino mono- o disustituido es especialmente amino sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre sí de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxilo-alquilo(inferior), tal como 2-hidroxietilo; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), tal como metoxietilo; fenil-alquilo(inferior), tal como bencilo o 2-feniletilo; alcanoilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, en el que el radical fenilo está especialmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior y carbamoilo; y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo, en el que el radical fenilo no está sustituido o está especialmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior y carbamoilo; y es preferiblemente N-alquil(inferior)-amino, tal como N-metilamino, hidroxilo-alquil(inferior)-amino, tal como 2-hidroxietilamino o 2-hidroxipropilo, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), tal como metoxietilo, fenil-alquil(inferior)-amino, tal como bencilamino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N-fenil-alquil(inferior)-N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-fenilamino, alcanoil(inferior)-amino, tal como acetilamino, o un sustituyente seleccionado del grupo que comprende benzoilamino y fenil-alcoxi(inferior)-carbonilamino, en el que el radical fenilo en cada caso no está sustituido o está especialmente sustituido con nitro o amino, o también con halógeno, amino, N-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, alcanoilo inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino. El amino disustituido también es alquilen(inferior)-amino, p. ej. pirrolidino, 2-oxopirrolidino o piperidino; oxaalquilen(inferior)-amino, p. ej. morfolino, o azaalquilen(inferior)-amino, p. ej. piperazino o piperazino N-sustituido, tal como N-metilpiperazino o N-metoxicarbonilpiperazino.

El halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

El hidroxí eterificado es especialmente alquiloxi C₈-C₂₀, tal como n-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi o terc-butiloxi, fenil-alcoxi(inferior), tal como benciloxi, feniloxi, halógeno-alcoxi(inferior), tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, o alcoxi inferior que está sustituido con heteroarilo mono- o bicclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, preferiblemente alcoxi inferior que está sustituido con imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.

El hidroxí esterificado es especialmente alcaniloxi inferior, benzoiloxi, alcoxi(inferior)-carboniloxi, tal como terc-butoxicarboniloxi, o fenil-alcoxi(inferior)-carboniloxi, tal como benciloxicarboniloxi.

El carboxi esterificado es especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo o feniloxicarbonilo.

El alcanóilo es principalmente alquilcarbonilo, especialmente alcanóilo inferior, p. ej. acetilo.

El carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido está especialmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior) e hidroxí-alquilo(inferior), o alquilen inferior, oxa-alquilen(inferior) o aza-alquilen(inferior) opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- o bicclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos, se refiere a un resto heterocíclico que está insaturado en el anillo que une el radical heteroarilo al resto de la molécula en la fórmula I y es preferiblemente un anillo, donde en el anillo de unión, pero opcionalmente también en cualquier anillo condensado, al menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; donde el anillo de unión tiene preferiblemente de 5 a 12, más preferiblemente 5 o 6 átomos de anillo; y que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente con alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxí. Preferiblemente, el grupo heteroarilo mono- o bicclico se selecciona de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizinilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo y furanilo. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo mono- o bicclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, especialmente 5-indazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, especialmente 4- u 8-quinolinilo, indolilo, especialmente 3-indolilo, tiazolilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo y furanilo. En una realización preferida de la invención, el radical piridilo está sustituido con hidroxí en la posición orto con respecto al átomo de nitrógeno y de ahí que exista al menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente que es piridin-(1H)2-ona. En otra realización preferida, el radical pirimidinilo está sustituido con hidroxí tanto en la posición 2 como en la 4 y de ahí que exista en varias formas tautómeras, p. ej. como pirimidin-(1H, 3H)2,4-diona.

El heterociclilo es especialmente un sistema heterocíclico de cinco, seis o siete miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser insaturado o totalmente o parcialmente insaturado, y no está sustituido o está sustituido especialmente con alquilo inferior, tal como metilo, fenil-alquilo(inferior), tal como bencilo, oxo, o heteroarilo, tal como 2-piperazinilo; el heterociclilo es especialmente 2- o 3-pirrolidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, N-bencil-4-piperidinilo, N-alquil(inferior)-4-piperidinilo, N-alquil(inferior)-piperazinilo, morfolinilo, p. ej. 2- o 3-morfolinilo, 2-oxo-1H-azepin-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo o 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-

ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propilsulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

- 5 En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, p. ej. sales metálicas o amónicas, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas, o sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina o N,N'- dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula I también puede formar sales internas.

- 10 Con propósitos de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, se emplean solo sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando es aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas) y, por lo tanto, estas se prefieren.

- 15 En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o la identificación de los nuevos compuestos, debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere además a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

- 20 Compuestos dentro del alcance de la fórmula I y el procedimiento para su fabricación se divulgan en WO 04/005281, publicada el 15 de enero de 2004. Un compuesto preferido es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida.

- 25 Los términos "tratamiento" o "terapia" (especialmente de enfermedades o trastornos dependientes de tirosina proteína quinasas) se refieren al tratamiento profiláctico o preferiblemente terapéutico (incluyendo, pero no limitado a, paliativo, curativo, aliviador de síntomas, reductor de síntomas, regulador de quinasas y/o inhibidor de quinasas) de dichas enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas posteriormente.

Un animal (o paciente) de sangre caliente es preferiblemente un mamífero, especialmente un ser humano.

- 30 Cuando se menciona subsiguientemente o anteriormente el término "usar/uso" (con relación al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), esto (si no se indica de forma diferente o es sugerido de forma diferente por el contexto) incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se indica otra cosa): el uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de proteína (especialmente tirosina, más especialmente Tie-2) quinasa, el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de proteína quinasa, preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I para el tratamiento de dicha enfermedad dependiente de proteína quinasa, y uno o más compuestos de la fórmula I en el tratamiento de dicha enfermedad dependiente de proteína quinasa, según sea apropiado y conveniente, si no se indica otra cosa. En particular, enfermedades que han de tratarse y se prefieren así para el "uso" de un compuesto de fórmula I se seleccionan de las enfermedades dependientes (significando "dependientes" también "soportadas", no sólo "únicamente dependientes") de (especialmente tirosina) proteína quinasa mencionadas anteriormente, más especialmente una cualquiera o más de estas u otras enfermedades que dependen de Tie-2, p. ej. quinasa Tie-2 altamente expresada aberrantemente, activada constitutivamente, normal y/o mutada.

- 45 En un sentido preferido de la invención, una enfermedad o trastorno dependiente de la actividad de una proteína (preferiblemente tirosina) quinasa, especialmente Tie-2, en la que puede usarse un compuesto de la fórmula I es la hipertensión pulmonar. La utilidad de los inhibidores de Tie-2 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar es evidente a partir de la bibliografía (J Thorac Cardiovasc Surg. feb 2005; 129(2):268-76; Ann Thorac Surg. feb 2004; 77(2):449-56; análisis 456-7; Proc Natl Acad Sci U S A. 14 oct 2003; 100(21):12331-6. Epub 25 sep 2003).

- 50 La dosificación precisa de compuesto de fórmula I que ha de emplearse para modular la actividad de quinasa Tie-2 depende de varios factores incluyendo el huésped, la naturaleza y la gravedad de la afección que se trate, el modo de administración. El compuesto de fórmula I puede administrarse mediante cualquier ruta, incluyendo oralmente, parenteralmente, p. ej., intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intratumoralmente o rectalmente, o enteralmente. Preferiblemente, el compuesto de fórmula I se administra oralmente, preferiblemente en una dosificación diaria de 1-300 mg/kg de peso corporal o, para la mayoría de los primates superiores, una dosificación diaria de 50-5000, preferiblemente 500-3000 mg. Una dosificación diaria oral preferida es 1-75 mg/kg de peso corporal, para la mayoría de los primates superiores, una dosificación diaria de 10-2000 mg, administrada como una sola dosis o dividida en múltiples dosis, tales como una dosificación dos veces al

día.

Habitualmente, una pequeña dosis se administra inicialmente y la dosificación se incrementa gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el huésped bajo tratamiento. El límite superior de la dosificación es el impuesto por los efectos secundarios y puede determinarse mediante experimentación para el huésped que se está tratando.

Los compuestos de fórmula I pueden combinarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de otros adyuvantes farmacéuticos convencionales y pueden administrarse enteralmente, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, capletas, etc., o parenteralmente, p. ej., intraperitonealmente o intravenosamente, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. Las composiciones enterales y parenterales pueden prepararse por medios convencionales.

Ejemplos

La eficacia de los compuestos de pirimidilaminobenzamida de fórmula I para el tratamiento de enfermedades dependientes de la actividad de quinasa Tie-2 se ilustra mediante los resultados de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Autofosforilación del receptor Tie-2:

La inhibición de la autofosforilación del receptor Tie-2 puede confirmarse con un experimento in vitro en células tales como células COS transfectadas (Número de la ATCC: CRL-1651), que expresan permanentemente Tie-2 humana (Nº de Registro de SwissProt Q02763), se siembran en medio de cultivo completo (con suero de ternero fetal al 10% = FCS) en placas de cultivo de 6 pocillos y se incuban a 37°C bajo CO₂ al 5% hasta que muestran aproximadamente 90% de confluencia. Los compuestos que han de probarse se diluyen a continuación en medio de cultivo (sin FCS, con albúmina de suero bovino al 0,1%) y se añaden a las células.

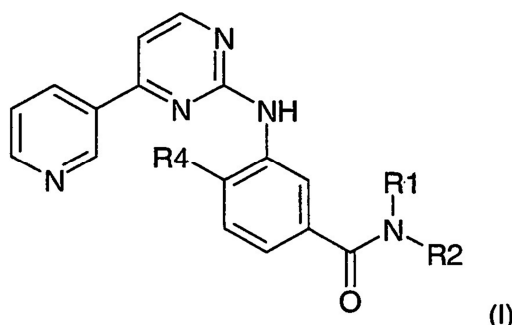
Los controles comprenden medio sin compuestos de prueba. Después de 40 min de incubación a 37°C, se añade ortovanadato para dar la concentración final de 10 mM. Después de una incubación adicional durante 20 minutos a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo e inmediatamente se someten a lisis en 100 µl de tampón de lisis por pocillo. Los lisados se centrifugan a continuación para retirar los núcleos de las células, y las concentraciones de proteína de los sobrenadantes se determinan usando un ensayo de proteínas comercial (BIORAD). Los lisados bien pueden usarse inmediatamente o bien, si es necesario, almacenarse a -20°C.

Un ELISA tipo sándwich se lleva a cabo para medir la fosforilación de Tie-2: un anticuerpo monoclonal para Tie-2 (por ejemplo clon anti-Tie2 AB33, Upstate, Nº Cat 05-584 o un anticuerpo monoclonal comparable) se inmoviliza usando 0,1 ml de una solución de 2 µg/ml sobre placas de ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las placas se lavan a continuación y los sitios de unión a proteína libres se saturan con TopBlock® (Juro, Nº Cat. TB232010) al 3% en solución salina tamponada con fosfato con Tween 20® (monolaurato de polioxietilen(20)sorbitán, ICI/Uniquema) (PBST). Los lisados celulares (100 µg de proteína por pocillo) se incuban a continuación en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Zymed). La (las placas se lavan de nuevo y la) unión del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra a continuación usando un sustrato de AP luminiscente (CDP-Star, listo para usar, con Emerald II; Applied Biosystems). La luminiscencia se mide en un Packard Top Count Microplate Scintillation Counter. La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con vanadato) y la del control negativo (no estimulado) corresponde a una fosforilación máxima de Tie-2 (= 100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como porcentaje de inhibición de la fosforilación máxima de Tie-2, y la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como la IC₅₀ (dosis inhibidora para 50% de inhibición). Para los compuestos de la fórmula I, pueden encontrarse preferiblemente valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,0005 a 5 µM, p. ej. más preferiblemente de 0,001 a 1 µM. Por ejemplo, el compuesto 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida, cuando se diluye hasta 500, 100, 10 o 1 nM, muestra valores de IC₅₀ entre 10-20 nM.

Los resultados indican un perfil de selectividad ventajoso de los compuestos de la fórmula I con una inhibición bastante específica para quinasa Tie-2, donde selectividad no significa necesariamente que solo la quinasa Tie-2 sea inhibida en una extensión ventajosa y farmacéuticamente relevante.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de pirimidilaminobenzamida de fórmula I, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la pirimidilaminobenzamida de fórmula I tiene la siguiente estructura:



5 en la que

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), aciloxi-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior);

10 R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R₃ idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos; y

15 R₃ representa hidroxil, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amino, amino mono- o disustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos; o en la que

20 R₁ y R₂ juntos representan alquilenos con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o disustituidos con alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxil, alcoxi inferior, amino, amino mono- o disustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquilenos con cuatro o cinco átomos de carbono; oxaalquilenos con un oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o azaalquilenos con un nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en el que el nitrógeno no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), carbamoil-alquilo(inferior), carbamoil(N-mono- o N,N-disustituido)-alquilo(inferior), cicloalquilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

25 R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

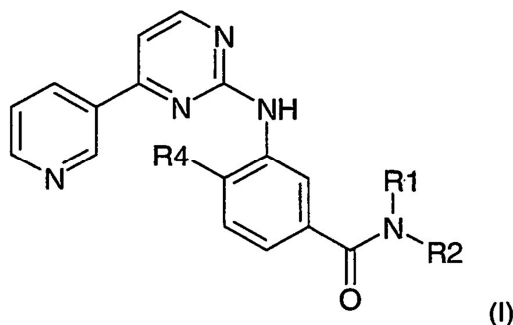
el sufijo "inferior" indica un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión bien lineales o bien ramificados con ramificación simple o múltiple,

para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de una proteína quinasa, enfermedad que es hipertensión pulmonar.

30 2. El uso de una pirimidilaminobenzamida de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la quinasa Tie-2, enfermedad que es hipertensión pulmonar.

3. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula I es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

35 4. Una pirimidilaminobenzamida de la fórmula I, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la pirimidilaminobenzamida de fórmula I tiene la siguiente estructura:



en la que

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi(inferior)-alquilo(inferior), aciloxi-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior) o fenil-alquilo(inferior);

5 R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R₃ idénticos o diferentes, cicloalquilo, benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos; y

10 R₃ representa hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-disustituido, amino, amino mono- o disustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicclico que comprende cero, uno, dos o tres átomos de nitrógeno de anillo y cero o un átomo de oxígeno y cero o un átomo de azufre, grupos que en cada caso no están sustituidos o están mono- o polisustituidos; o en la que

15 R₁ y R₂ juntos representan alquileo con cuatro, cinco o seis átomos de carbono opcionalmente mono- o disustituidos con alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxí, alcoxi inferior, amino, amino mono- o disustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileo con cuatro o cinco átomos de carbono; oxaalquileo con un oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o azaalquileo con un nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono en el que el nitrógeno no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, fenil-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), carboxi-alquilo(inferior), carbamoil-alquilo(inferior), carbamoil(N-mono- o N,N-disustituido)-alquilo(inferior), cicloalquilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

20

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

el sufijo "inferior" indica un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión bien lineales o bien ramificados con ramificación simple o múltiple,

25 para el uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de una proteína quinasa, enfermedad que es hipertensión pulmonar.

5. La pirimidilaminobenzamida de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la quinasa Tie-2, enfermedad que es hipertensión pulmonar.

30 6. La pirimidilaminobenzamida de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la quinasa Tie-2, enfermedad que es hipertensión pulmonar, en donde el compuesto de fórmula I es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida.