

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 851**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07844974 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2089364**

54 Título: **Compuestos de piridona**

30 Prioridad:

08.11.2006 US 857540 P

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

09.10.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**BORZILLERI, ROBERT M.;
SCHROEDER, GRETCHEN M. y
CAI, ZHEN-WEI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 424 851 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

Compuestos de piridona

Antecedentes de la invención

5 El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (FD), debido a su capacidad para alterar la formación de colonias *in vitro*, es una citocina mesenquimalmente derivada que se sabe que induce respuestas pleiotrópicas múltiples en células normales y neoplásicas (Sonnenberg y col., J. Cell Biol. 123:223-235, 1993; Matsumoto y col., Crit. Rev. Oncog. 3:27-54, 1992; y Stoker y col., Nature 327:239-242, 1987). Se sabe que estas respuestas que incluyen la proliferación en células tanto epiteliales como endoteliales, la disociación de colonias epiteliales en células individuales, la estimulación de la movilidad (motogénesis) de células epiteliales, supervivencia celular, inducción de morfogénesis celular (Montesano y col., Cell, 67:901-908, 1991), y estimulación de invasión (Stella y col., Int. J. Biochem. Cell. 12:1357-62, 1999 y Stuart y col. Int. J. Exp. Path. 81:17-30, 2000), todos procesos críticos causantes de metástasis. También se ha descrito que el HGF estimula la angiogénesis (Bussolino y col., J. Cell Biol. 119:629-641, 1992). Además, el HGF desempeña una función crítica en la regeneración de tejidos, curación de heridas y procesos embrionarios normales, todos ellos dependientes de movilidad y proliferación celular.

10 El HGF inicia estos procesos fisiológicos a través de la unión a alta afinidad con su receptor afín, el receptor Met de la proteína tirosina quinasa, un protooncogén identificado (Park y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84:6379-83, 1987 y Bottaro y col., Science 251:802-4, 1991). La forma madura de Met consiste en una subunidad α externa altamente glucosilada así como en una subunidad β con un gran dominio extracelular, un segmento transmembrana y un dominio tirosina quinasa citoplasmático. El acoplamiento con ligandos induce la dimerización de Met lo que da como resultado un receptor activado autofosforilado. La activación de Met promueve cascadas de transducción de señal definidas por transfosforilación de restos clave de tirosina citoplasmática responsables de la acumulación de proteínas efectoras múltiples (Furge y col., Oncogene 9:5582-9, 2000). Lo anterior incluye la subunidad p85 de la Pi3 quinasa, fosfolipasa $C\gamma$ (Gaul y col., Oncogene 19:1509-18, 2000), proteínas adaptadoras Grb2 y Shc, la proteína fosfatasa SHP2 y Gab1. La última adaptadora ha surgido como la molécula de acoplamiento aguas abajo que se convierte en tirosina fosforilada en respuesta a la ocupación del ligando (Schaeper y col., J. Cell Biol. 149:1419-32, 2000; Bardelli, y col., Oncogene 18: 1139-1146, 1999 y Sachs y col., J. Cell Biol. 150:1375-R4, 2000). La activación de otras moléculas señalizadoras se ha descrito en células estimuladas por HGF, más particularmente Ras, MAP quinasa, STAT, ERK-1, -2 y FAK (Tanimura y col., Oncogene 17:57-65, 1998; Lai y col., J. Biol. Chem. 275:7474-80, 2000 y Purga y col., Oncogene 19:5582-9, 2000). La función de muchas de estas moléculas señalizadoras se ha establecido bien en la proliferación celular.

15 El receptor Met, denominado también receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa predominantemente en células epiteliales, aunque también se ha identificado en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas y neuronas motoras. La sobreexpresión del HGF y la activación de Met se han asociado con la aparición y desarrollo de diversos tipos de tumores diferentes así como con la promoción de enfermedad metastásica. Evidencias iniciales que asocian a Met con cáncer están soportadas por la identificación de mutaciones de sentido erróneo del dominio quinasa, que predispone a los individuos a carcinomas renales papilares (CRP) y a carcinomas hepatocelulares (CHC) (Lubensky y col., Amer. J. Pathology, 155:517-26, 1999). También se han identificado formas mutadas de Met en cáncer de ovario, CHC infantil, carcinoma gástrico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma pulmonar no microcítico, metástasis colorrectal (Christensen y col., Cancer Res., 63:7345-55, 2003; Lee y col., Oncogene, 19:4947-53, 2000 y Drenzo y col., Clin. Cancer Res., 1:147-54, 1995). Además, otras pruebas que confirman la función de Met en cáncer se basan en la sobreexpresión de HGF y el receptor Met en diversos tumores, incluyendo carcinomas pancreáticos, de tiroides y de ovario. También se ha demostrado estar amplificado en metástasis hepática de carcinomas colorrectales (Rong y col. Cancer Res. 55:1963-1970, 1995; Rong y col. Cancer Res. 53:5355-53360, 1993; Kenworthy y col., Br. J. Cancer 66:243-247, 1992 y Scarpino y col. J. Pathology 189:570-575, 1999). TPR-Met (una forma activada similar a BCR/Abl en CML) se ha descrito e identificado en carcinoma gástrico humano (PNAS 88:4892-6, 1991). En pacientes con carcinoma mamario invasivo y en un reciente estudio realizado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, la expresión del receptor o del ligando es un indicativo de disminución de supervivencia, asociando además a Met con el desarrollo tumoral (Camp y col., Cancer 96:2259-65 1999 y Masuya y col., Br. J. Cáncer; 90:1555-62, 2004). En general, la mayoría de los tumores humanos y líneas celulares tumorales de origen mesenquimal expresan inapropiadamente el HGFR y/o el HGF.

20 Numerosos datos experimentales confirman la función del HGF y Met en la invasión, crecimiento, supervivencia y avance tumoral, conduciendo finalmente a metástasis. Preclínicamente, la expresión transgénica del HGF da como resultado un fenotipo metastático (Takayama y col., PNAS, 94:701-6, 1997) y un Met amplificado/sobreexpresado que transforma espontáneamente células NIH-3T3 (Cooper y col., EMBO J., 5:2623-8, 1986).

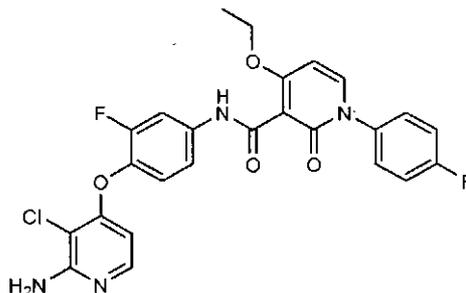
25 Los agentes biológicos, tales como ribozimas, anticuerpos y ARN antisentido que se dirigen al HGF o a Met han mostrado que inhiben la tumorogénesis (Stabile y col., Gene Therapy, 11:325-35, 2004, Jiang y col., Clin. Cáncer Res, 9:4274-81, 2003 y Genentech US 6.214.344, 2001). Por tanto, se espera que moduladores quinasa selectivos, de molécula pequeña, que se dirigen a Met tengan potencial terapéutico para el tratamiento de cánceres en los que

la activación del receptor Met desempeña una función crítica en el desarrollo y avance de tumores primarios y metástasis secundarias. También se sabe que el HGF regula la angiogénesis, un proceso crítico en el crecimiento y diseminación tumoral. Por tanto, existe la posibilidad de que esta clase de moduladores tenga un impacto sobre enfermedades dependientes de angiogénesis, así como de que puedan incluir, entre otras, retinopatía diabética, degeneración macular, obesidad y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide.

Existen diversas solicitudes de patente que se refieren a compuestos que son útiles para el tratamiento de cánceres activados por Met. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos publicada US2005/0245530, publicada el 3 de noviembre del 2005. Sin embargo, los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención son sorprendentemente ventajosos.

10 **Sumario de la invención**

La presente invención está dirigida al siguiente compuesto,



incluyendo sales del mismo. Los solicitantes han encontrado que el compuesto N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 1) y sus sales, son especialmente útiles para el tratamiento de cánceres relacionados con Met debido a su aumento de fuerza e inhibición reducida combinados, contra determinadas isoenzimas del CYP 450 en comparación con algunos inhibidores Met quinasa conocidos.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, como se ha descrito anteriormente, o una sal del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también está dirigida también al compuesto 1 para su uso en terapia en el tratamiento del cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, en el que el cáncer depende de la activación de Met, en el que la activación de Met se regula por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o estimulación del HGF, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 y, como alternativa, administrar al menos un agente anticanceroso adicional.

En algunas realizaciones de la presente invención, el cáncer a tratar se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdmiosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma.

30 **Descripción detallada**

A continuación se indican definiciones de los diversos términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos y se usan a lo largo de la memoria descriptiva (salvo que se limite de otra manera en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande.

La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de cada agente, que conseguirá el objetivo de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente por sí mismo, evitando al mismo tiempo los efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes anticancerosos eficaces que prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular rápidamente proliferativo asociado con el neoplasma o efectúan un retroceso del neoplasma.

La expresión "sal (o sales) farmacéuticamente aceptable", o el término "sal (o sales)", como se usa en el presente documento, salvo que se indique otra cosa, incluyen sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, mesilato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, sulfato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La expresión “amplificación génica”, como se usa en el presente documento, significa la síntesis selectiva de un fragmento de ADN que da como resultado copias múltiples del gen Met o fragmento del cromosoma en el que se codifica Met.

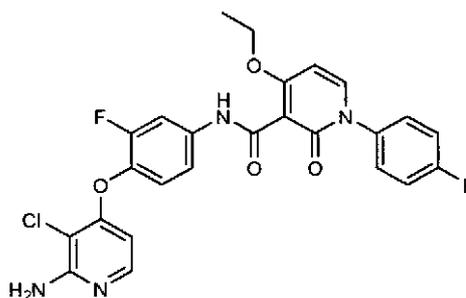
5 La expresión “mutación de Met activada”, como se usa en el presente documento, significa un cambio selectivo en la secuencia de ADN de Met dando como resultado una proteína Met que está constitutivamente (es decir, permanentemente) fosforilada.

La expresión “estimulación del HGF”, como se usa en el presente documento, significa la capacidad del HGF para unirse a su receptor afín (Met) de tal manera como para activar el receptor que da como resultado una respuesta fenotípica. En el caso de Met, esta puede ser proliferación, movilidad, diferenciación y/o supervivencia celular.

10 El término “paciente”, como se usa en el presente documento, abarca todas las especies de mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos.

La expresión “agente anticanceroso adicional” se refiere a un fármaco seleccionado de uno o más de los siguientes: agentes alquilantes (incluyendo mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, derivados de etilenimina y triazenos); antiangiogénicos (incluyendo inhibidores de metaloproteinasas de la matriz); antimetabolitos (incluyendo inhibidores de adenosina desaminasa, antagonistas de ácido fólico, análogos de purina, y análogos de pirimidina); antibióticos o anticuerpos (incluyendo anticuerpos monoclonales, anticuerpos CTLA-4, antraciclinas); inhibidores de aromatasas, modificadores de respuestas del ciclo celular; enzimas; inhibidores de la proteína farnesil transferasa, agentes hormonales y anti-hormonales y esteroides (incluyendo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos [por ejemplo, MSRE), andrógenos/antiandrógenos, progestinas, agonistas de receptores de progesterona y agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH]); moduladores del sistema factor de crecimiento similar a insulina (IGF)/receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGFR) (incluyendo inhibidores de IGFR1); inhibidores de señalización de integrina; inhibidores de quinasa (incluyendo inhibidores de multi-quinasa y/o inhibidores de Src quinasa o Src/abl, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina [CDK], anticuerpos panHer, Her-1 y Her-2, inhibidores del VEGF, incluyendo anticuerpos anti-VEGF, inhibidores del EGFR, inhibidores de proteínas activadas por mitógenos [MAP], inhibidores de MEK, inhibidores de Aurora quinasa, inhibidores del PDGF y otros inhibidores de tirosina quinasa o inhibidores de serina/treonina quinasa; agentes desestabilizadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos, tales como taxanos, y las epotilonas de origen natural y sus análogos sintéticos y semisintéticos; agentes desestabilizadores de unión a microtúbulos (incluyendo vinca alcaloides); inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de la proteína prenil transferasa; complejos de coordinación de platino; inhibidores de transducción de señales y otros agentes usados como agentes anticancerosos y citotóxicos, tales como modificadores de respuestas biológicas, factores de crecimiento y moduladores inmunitarios.

La presente invención está dirigida al siguiente Compuesto 1:



Compuesto 1

35 o sus sales, que son útiles para el tratamiento del cáncer. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son especialmente útiles para el tratamiento del cáncer debido a su fuerza aumentada e inhibición reducida contra determinadas isoenzimas del CYP 450 sobre los inhibidores Met quinasa conocidos.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere al compuesto 1 para uso en terapia en el tratamiento del cáncer en un paciente en el que el cáncer depende de la activación de Met, en el que la activación de Met está regulada por amplificación génica, una mutación de Met activada y/o estimulación del HGF, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal del mismo.

45 De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto 1 se proporciona para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomioma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma y mesotelioma, que se sabe que están relacionados con la activación de Met.

En el tratamiento del cáncer, a menudo es ventajoso una combinación de agentes quimioterapéuticos y/u otros tratamientos (por ejemplo, radioterapia). El segundo (o tercer) agente puede tener el mismo mecanismo de acción, o diferente, que el primer agente terapéutico. Puede ser especialmente útil emplear combinaciones farmacológicas citotóxicas en las que los dos o más fármacos a administrar actúan de diferentes maneras o en diferentes fases del ciclo celular, y/o en el que los dos o más fármacos tienen toxicidades o efectos secundarios solapantes, y/o en el que cada uno de los fármacos a combinar tiene una eficacia demostrada en el tratamiento de patologías particulares manifestadas por el paciente.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros tratamientos anticancerosos útiles en el tratamiento del cáncer u otras enfermedades proliferativas. En el presente documento, la invención también comprende el uso del Compuesto 1, o sus sales, en la preparación de medicamentos para el tratamiento del cáncer y/o comprende el envasado del Compuesto 1 junto con instrucciones en su interior en las que se indica que el compuesto se usa en combinación con otros agentes citotóxicos o anticancerosos y tratamientos para el tratamiento del cáncer. La presente invención también comprende combinaciones de Compuesto 1 y uno o más agentes adicionales en forma de kit en el que, por ejemplo, se envasan juntos o se disponen en envases separados para su venta juntos como un kit, o en el que se envasan formulados de manera conjunta.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse o co-administrarse con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contrarrestando los efectos secundarios asociados con las afecciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo los compuestos de la invención pueden formularse con agentes para prevenir náuseas, hipersensibilidad e irritación gástrica, tales como antieméticos y antihistaminas H₁ y H₂.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales y por tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales posibles, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

Puede conseguirse separación de diaestereoisómeros por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la presente invención, o un derivado o sal adecuada del mismo. También puede prepararse un enantiómero individual del compuesto a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como por H.P.L.C. del racemato correspondiente, usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las las diastereoméricas correspondientes formadas por reacción del racemato correspondiente con una base o ácido ópticamente activo adecuado, según sea adecuado.

También está incluida en la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1 o una sal del mismo en asociación con uno o más transportadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (denominados en su conjunto en el presente documento materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, tal como por pulverización por inhalación o por vía parenteral, incluyendo la vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehiculos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el transportador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener otros componentes tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante, tal como crospovidona. La mezcla del transportador puede cargarse en una cápsula de gelatina o comprimirse para formar un comprimido.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con procedimientos de farmacia convencionales para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula o suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Son ejemplos de dichas unidades de dosificación los comprimidos o las cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente 1 a 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 a 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y de otros factores, pero, de nuevo, puede determinarse usando procedimientos habituales.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de una patología con los compuestos y/o composiciones de la presente invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, peso, sexo y afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente,

aunque puede determinarse rutinariamente usando procedimientos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día.

- 5 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados indicados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y
10 después se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de soriasis y otras afecciones en la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de la presente invención en la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para administración ocular, ótica o nasal. Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la presente invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro veces, preferentemente de una a dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender del 0,001% al 10% p/p,
20 por ejemplo, del 1% al 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender como mucho el 10% p/p, pero preferentemente no más del 5% p/p, y más preferentemente del 0,1% al 1% de la formulación.

- Cuando se formula como una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p
25 de alcohol polihídrico, tal como, propilenglicol, butano 1, 3-diol, manitol, sorbitol, glicerol polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Como ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmicos se incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferentemente la administración transdérmica se conseguirá usando un parche de tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se administra de manera continua desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana dentro del adhesivo permeable con el agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, al receptor se la administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de
35 microcápsulas, el agente encapsulante también puede actuar como la membrana.

- La fase oleaginosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de principios conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, esta puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un
40 estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En su conjunto, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin estabilizador (o estabilizadores) constituirá la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada pomada emulsionante que forma la fase oleaginosa dispersa de las formulaciones en crema. Como emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención se incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico,
45 gliceril monoestearato, lauril sulfato sódico, diestearato de glicerilo solo o con una cera, y otros materiales bien conocidos en la técnica.

- La elección adecuada de aceites o grasas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites probablemente usados en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferentemente un producto
50 no graso, que no tiña y que pueda lavarse con consistencia adecuada para impedir su filtración de tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres mono- o dibásicos de alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, isocetil estearato, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, isopropil miristato, decil oleato, isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades necesarias. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites
55 minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica ocular también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos estar preferentemente presentes en dichas formulaciones en una

concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente aproximadamente el 1,5% p/p.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los transportadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto, y/o diversos tampones. En la técnica farmacéutica se conocen bien otros adyuvantes y modos de administración. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con transportadores adecuados, incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

15 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, como medio disolvente o de suspensión convencionalmente se emplean aceites no volátiles, estériles. Para esta finalidad puede emplearse cualquier aceite no volátil blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tales como, ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

20 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador, incluyendo un aerosol para polvo seco.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como, manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente, los comprimidos y las píldoras pueden prepararse con revestimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente un agente adicional seleccionado de un agente inhibidor de quinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto de hiperproliferación antivascular; y cualquier transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la fórmula descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, dichas composiciones pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, agentes inhibidores de quinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), inmunosupresores, agentes anticancerosos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos de hiperproliferación antivascular.

40 Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de administración de fármacos (SEDDS) tales como succinato de D-a-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seoalbúmina humana, sustancias tampón, tales como, fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno sulfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrílatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ventajosamente, para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento también pueden usarse ciclodextrinas, tales como, alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados, tales como, hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados.

Ejemplos

55 Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y procedimientos de fabricación y uso de la invención.

Todas las reacciones se realizaron con agitación magnética continua en una atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se realizaron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se usaron reactivos disponibles en el mercado según se recibieron sin purificación adicional. Los disolventes fueron anhidros

de calidad comercial y se usaron sin secado ni purificación adicional. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice (EMerck Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm).

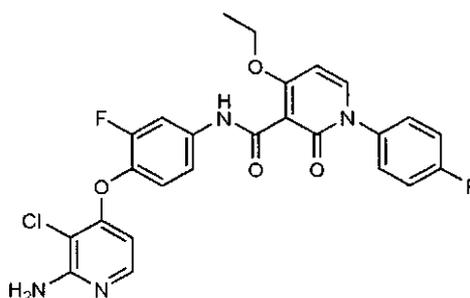
Se realizó HPLC analítica de Fase Inversa (RP) usando una columna Phenomenex Luna C 18, S5 4,6 mm x 50 mm o una columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm. En cada caso, se usó un gradiente lineal de 4 min (de A al 100%:de B al % a A al 0%:B al 100%) con el siguiente sistema de fase móvil: A = H₂O al 90%/MeOH + H₃PO₄ al 0,2%; B = MeOH al 90%/H₂O + H₃PO₄ al 0,2% a un caudal = 4 ml/min y detección a 220 nm.

Se realizó HPLC preparativa de Fase Inversa (RP) con un gradiente de elusión lineal usando metanol al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1% (disolvente A) y metanol al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1% (disolvente B) y detección a 220 nm en una de las siguientes columnas: **A** – columna Shimadzu S5 ODS-VP, 20 x 100 mm, con un caudal de 20 ml/min; **B** – columna YMC S5 ODS, 30 x 100 mm, con un caudal de 20 ml/min; **C** – columna Phenomenex 30 x 250 mm, con un caudal de 10 ml/min; **D** – columna YMC S5 ODS, 20 x 250 mm, con un caudal de 10 ml/min; **E** – columna YMC S10 ODS, 50 x 500 mm, con un caudal de 50 ml/min; o **F** – columna YMC S10 ODS, 30 x 500 mm, con un caudal de 20 ml/min.

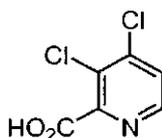
El producto final se caracterizó por RMN ¹H, HPLC RP, espectrometría de masas con ionización por electronebulización (EM IEN) o ionización a presión atmosférica (EM IPA). Se obtuvieron espectros de RMN ¹H se obtuvieron en un instrumento Bruker a 400 MHz. Se registraron espectros de RMN ¹³C a 100 MHz. Se expresan intensidades de campo en unidades de δ (partes por millón, ppm) en relación a los picos de disolvente, y se designan multiplicidades de pico como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; c, cuadruplete; s a, singlete ancho; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas se usan para los reactivos de uso común: Boc o BOC: carbamato de *t*-butilo; Fmoc: carbamato de 9H-fluorenilmetilo; TEA: trietilamina; NMM: *N*-metilmorfolina; Ms: metanosulfonilo; DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina o base de Hunig; NMP: *N*-metilpirrolidina; reactivo BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfonio; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; EDCI: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA o ta: temperatura ambiente; t_R: tiempo de retención; h: hora u horas; min: minuto o minutos; PyBroP: hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio; TBTU: tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio; DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; HOBt o HOBT: hidroxibenzotriazol; Na(OAc)₃BH: triacetoxiborohidruro sódico; HOAc: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio; DMSO: dimetilsulfóxido; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; EtOAc: acetato de etilo; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano, Et₂O: éter dietílico; DCM: diclorometano o cloruro de metileno; m-CPBA: ácido 4-cloroperoxisbenzoico.

Ejemplo 1



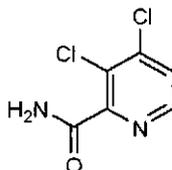
***N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**



A) Ácido 3,4-dicloropicolínico

Como se ha descrito anteriormente por Marzi, E. y col. (Eur. J. Org. Chem. 2001, 1371-1376), se cargó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (8,84 ml, 52 mmol, Aldrich) en 50 ml de éter a 0 °C con *n*-BuLi (33 ml, 52 mmol, Aldrich, hexanos 1,6 M). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la solución se enfrió a -78 °C y se cargó con una solución de 3,4-dicloropiridina (7,0 g, 47 mmol, Matrix) en 5 ml de éter. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, se burbujeó dióxido de carbono (hielo seco) en la mezcla de reacción mediante una cánula, momento en el que la solución se volvió heterogénea. Después de burbujear dióxido de carbono en la reacción a -78 °C durante 10 min, el baño de

refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta con burbujeo de CO₂. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~50 ml) y se agitó a ta en una atmósfera de aire durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) para retirar cualquier material de partida restante. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar ácido 3,4-dicloropicolínico (3,5 g, 39%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 5,2 Hz); EM (IEN⁺) m/z 192,08 (M+H)⁺.

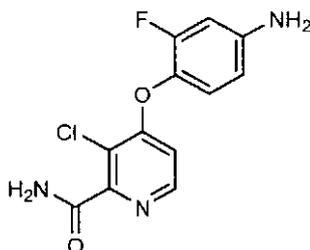


B) 3,4-Dicloropicolinamida

Una mezcla de ácido 3,4-dicloropicolínico (3,5 g, 18 mmol) en exceso de cloruro de tionilo (10 ml, Aldrich ReagentPlus 99,5%) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró al vacío para retirar el exceso de cloruro de tionilo y después se suspendió en éter (50 ml). La solución etérea de cloruro de ácido se añadió a hidróxido de amonio (50 ml) a 0 °C. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y después se trituró con éter para dar 3,4-dicloropicolinamida (2,6 g, 76%) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,50 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,12 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,82 (s a, 1H); EM (IEN⁺) m/z 191,10 (M+H)⁺.

Como alternativa, puede prepararse directamente 3,4-dicloropicolinamida a partir de 3,4-dicloropiridina de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación.

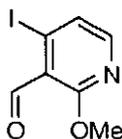
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (31,1 g, 0,22 mol) en éter dietílico (400 ml) a 0 °C se le añadió n-BuLi en hexano (1,6 M, 138,0 ml, 0,22 mol) mediante una jeringa durante 15 min. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h y a -78 °C durante 0,5 h. Después, a esta mezcla se le añadió lentamente una solución de 3,4-dicloropiridina (29,6 g, 0,20 mol) en éter dietílico (20 ml) mediante una jeringa durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h antes de la adición de isocianatotrimetilsilano (85% puro, 40,0 ml, 0,30 mol). La fuente de isocianatotrimetilsilano fue TCl. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (40 g, 0,67 mol) y 200 ml de agua. La mezcla se dejó en agitación durante una noche y el sólido de color blanco que se formó se recogió a través de filtración y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). El sólido que se recogió anteriormente se disolvió en las fases orgánicas combinadas y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 200 ml de éter dietílico y se sometió a ultrasonidos. El sólido restante se recogió a través de filtración y se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico, proporcionando 3,4-dicloropicolinamida (14,8 g, 39%).



C) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida

A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (9,3 g, 73 mmol, 3B Medical Systems, 3B3290) en DMF (100 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (8,8 g, 79 mmol). Después de agitar a ta durante 30 min, se añadió 3,4-dicloropicolinamida (10 g, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 h. Después de enfriar la reacción a ta, la mezcla se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10% de cloruro de litio, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El sólido de color pardo resultante se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se lavó con éter para, dando el producto en forma de un sólido de color castaño (7,4 g). El filtrado se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 2%/acetato de etilo). El sólido de color pardo resultante se trituró con éter para, dando 4,3 g más de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida

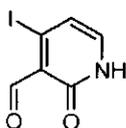
(rendimiento combinado del 79%) en forma de un sólido de color castaño pálido. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,63-6,55 (m, 2H); EM (IEN⁺) m/z 282,21 (M+H)⁺.



D) 4-Yodo-2-metoxinicotinaldehído

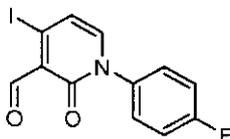
5 A una solución de diisopropilamina (260 g, 2,57 mol) en THF anhidro (6,5 l) de -30 a -40 °C en una atmósfera protegida de N₂ se le añadió gota a gota *n*-BuLi (156 g, 2,45 mol) mediante una cánula. La solución resultante se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 35 min. Después, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (250 g, 2,57 mol, Alfa). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Después, esta mezcla se añadió mediante una cánula a una solución de yodo (654 g, 2,57 mol) en THF anhidro (1,96 l) a -20 °C en una atmósfera de N₂. Después de que se completara la reacción, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico, seguido de agua y salmuera. Después, los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, dando 2-fluoro-3-yodopiridina (450 g, 78%) en forma de un sólido, que era lo suficientemente puro para su uso en la etapa siguiente.

15 A una solución de diisopropilamina (345 ml, 249 g, 2,46 mol) en THF anhidro (5 l) de -8 a -10 °C, en una atmósfera protegida de N₂ se le añadió gota a gota *n*-BuLi (880 ml, 158 g, 2,46 mol) mediante una cánula. La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min, se enfrió a 78 °C y se trató gota a gota con una solución de 2-fluoro-3-yodopiridina (500 g, 2,24 mol) en THF seco (2 l). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a -60 °C y esta temperatura se mantuvo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a -78 °C, se trató gota a gota con formiato de etilo (183 g, 2,47 mol), seguido de metóxido sódico (149 g, 2,75 mol) en MeOH (1,5 l) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando 4-yodo-2-metoxinicotinaldehído (380 g, 64%) en forma de un sólido. Como alternativa, puede prepararse 4-yodo-2-metoxinicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 5.491.237 (WO95/29917).



25 **E) 4-Yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído**

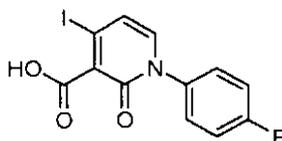
Se agitaron juntos 4-yodo-2-metoxinicotinaldehído (25 g, 95 mmol) y yoduro sódico (31,0 g, 285 mmol, Aldrich) en 500 ml de acetonitrilo. A esta solución se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (36,0 ml, 285 mmol, Aldrich ≥99%) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto se suspendió en acetato de etilo, agua y bicarbonato sódico acuoso saturado, después se filtró para dar un sólido de color pardo oscuro. Este sólido se trituró con acetonitrilo, produciendo 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (21,3 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo (mezcla de tautómeros). EM (IEN⁺) m/z 250,04 (M+H)⁺.



F) 1-(4-Fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído

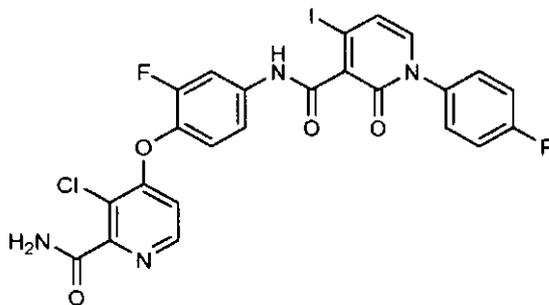
35 Se agitaron juntos 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (16,0 g, 64,3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (26,8 g, 193 mmol, Aldrich), acetato de cobre (II) (23,4 g, 129 mmol, Aldrich) y ácido mirístico (58,7 g, 257 mmol, Aldrich) en 800 ml de tolueno. A esta solución se le añadió 2,6-lutidina (60 ml, 514 mmol, Aldrich) y la reacción se agitó vigorosamente durante 1 día. Se añadieron 5 g más de ácido 4-fluorofenilborónico y la reacción se agitó vigorosamente durante 3 días más. La mezcla de reacción se concentró y después se suspendió en metanol al 10%/acetato de etilo. Se añadió Celite® y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró y se suspendió en acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró de nuevo a través de Celite® para eliminar el cobre adicional que se había precipitado, lavando bien con acetato de etilo. El

filtrado se lavó con HCl acuoso 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituroó con acetato de etilo para producir 9,25 g (42%) de 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró al vacío y el sólido restante se trituroó de nuevo con acetato de etilo, produciendo 5,75 g más (rendimiento total del 68%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,40 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,2 Hz); EM (IEN⁺) m/z 344,13 (M+H)⁺.



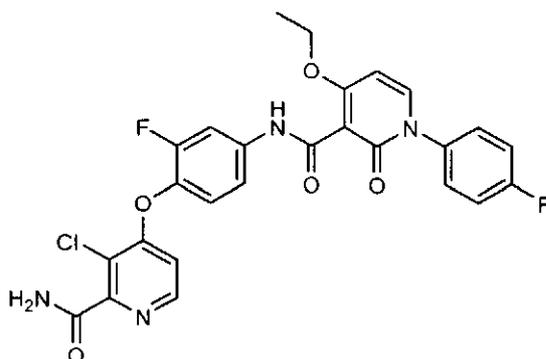
G) Ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se agitaron vigorosamente 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (10,0 g, 29,2 mmol) y fosfato sódico monobásico (10,1 g, 73 mmol, Aldrich) en 35 ml de cada uno de THF, *tert*-butanol y agua a 0 °C. Se añadió 2-metil-2-buteno (45,2 ml, 2,0 M en THF, Aldrich) a la mezcla de reacción, seguido de clorito sódico (6,06 g, 67,1 mmol, Aldrich). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, agitando muy rápidamente. Después de unos pocos minutos, el producto deseado comenzó a precipitarse de la solución. La agitación se continuó durante 1 h, después se añadieron 20 ml de HCl acuoso 1 N y la agitación se continuó durante 5 minutos más. El producto deseado se retiró por filtración, después se lavó con agua, acetato de etilo y éter. El filtrado se recogió y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se lavó con acetato de etilo y éter para producir más cantidad del producto deseado. Los sólidos de color amarillo pálido combinaron para producir 8,22 g (78%) de ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (92% puro, 8% de material de partida restante). Este material se disolvió en una cantidad mínima de NaOH acuoso 1 N. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó, con agitación, usando HCl concentrado a pH 1. El sólido de color amarillo pálido que se precipitó de la solución se recogió, se lavó con agua, acetato de etilo, éter dietílico y después se secó al vacío, proporcionando 7,33 g (70 °C) de ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (95,4% puro según HPLC). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,53 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,2 Hz); EM (IEN⁺) m/z 360,14 (M+H)⁺.



H) 3-Cloro-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida

A ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (3,7 g, 10 mmol) en 6 ml de tolueno se le añadió cloruro de tionilo (10 ml, Aldrich ReagentPlus, 99,5%). Después de agitar a ta durante 2,5 h, la mezcla se volvió homogénea y después se concentró al vacío. Se añadió tolueno (3 ml) al residuo y la mezcla se concentró al vacío para retirar el exceso de cloruro de tionilo (realizado dos veces). Después, el cloruro de ácido en bruto se secó a alto vacío durante 15 minutos. Mientras se secaba el cloruro de ácido, se disolvió 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida (2,5 g, 8,9 mmol) en THF (50 ml) y DMF (3 ml). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol, Aldrich 99,5%, redistilado). Después, el cloruro de ácido se añadió durante 30 min en forma de un sólido. Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se añadió agua (~30 ml) para disolver las sales y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 2%/acetato de etilo), dando 4,9 g del producto deseado junto con una cantidad menor de 3-cloro-4-(4-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida juntos en forma de un sólido de color blanquecino (89% basado en yoduro). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,34 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 12,4, 2,4 Hz), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 5,6 Hz); EM (IEN⁺) m/z 623,08 (M+H)⁺.



I) 3-Cloro-4-(4-(4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

Se añadió lentamente hidruro sódico (1,89 g, 47,2 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral, Aldrich) a una solución de etanol (77 ml, Aldrich >99,5%, graduación del 100%) y THF (77 ml) en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó a ta durante 5 min. Después, la solución de etóxido sódico se añadió a una mezcla de 3-cloro-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida y 3-cloro-4-(4-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (22,6 g, ~36,3 mmol) y se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido en bruto resultante se suspendió en acetato de etilo, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua (para disolver cualquiera de las sales precipitadas). Esta mezcla se sometió a ultrasonidos y se agitó hasta que el sólido restante se volvió un polvo filtrable. Este polvo se retiró por filtración para producir 17,2 g (88%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. Las fases del filtrado restante se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo, se sometió a ultrasonidos y se filtró para dar 3,02 g más del producto deseado en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,34 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 12,4, 2,4 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,86 (d, 1 H, J = 5,6 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,34 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,45 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM (IEN⁺) m/z 541,11 (M+H)⁺.

J) N-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A 3-cloro-4-(4-(4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (1,2 g, 2,1 mmol) en acetato de etilo (16 ml), acetonitrilo (16 ml) y agua (8 ml) a 0 °C se les añadió diacetato de yodobenceno (820 mg, 2,6 mmol, Aldrich). Después de agitar a ta durante 2 h, la reacción se filtró para recoger el producto en bruto. El sólido se lavó con más cantidad de acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El precipitado y el filtrado se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 2%/cloroformo) para dar el compuesto del título (810 mg, 74%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 3H), 6,44 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,36 (s a, 2H), 5,86 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,18 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM (IEN⁺) m/z 513,09 (M+H)⁺.

30 Ensayos

Las propiedades farmacológicas del compuesto de la presente invención pueden confirmarse mediante diversos ensayos farmacológicos. Los siguientes ensayos farmacológicos ilustrativos se han realizado con el compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales.

Ensayo Met quinasa

Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo Met quinasa contienen una GST-Met quinasa expresada en baculovirus, el sustrato sintético poliGlu: Tyr, (4:1), ATP, ATP-γ-³³P y tampón que contiene Mn⁺⁺, DTT, BSA y Tris. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a 30 °C y se detuvieron por la adición de ácido tricloroacético (TCA) frío a una concentración final al 8%. Los precipitados TCA se recogieron en placas GF/C unifiltro (Packard Instrument Co., Meriden, CT) usando un recogedor Filtermate universal (Packard Instrument Co., Meriden, CT) y los filtros se cuantificaron usando un contador de centelleo líquido TopCount 96/384 pocillos (Packard Instrument Co., Meriden, CT). Para determinar la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad quinasa (CI₅₀) se generaron curvas de respuesta a la dosis. Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetil sulfóxido (DMSO) y se evaluaron a diez concentraciones, cada una por duplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1,7%. Los valores CI₅₀ se derivaron por regresión no lineal.

45

Reactivos	Concentración final de la mezcla sustrato
Solución madre	
Tris-HCl, (1 M, pH 7,4)	20 mM
MnCl ₂ (1M)	1 mM
DTT (1M)	1 mM
BSA (100 mg/ml)	0,1 mg/ml
polyGlu ₄ /tyr (10 mg/ml)	0,1 mg/ml
ATP (1 mM)	1 μM
γ-ATP (10 μCi/μl)	0,2 mCi/ml

Tampón	Mezcla enzimática
20 ul DTT 1M	4 ul de enzima GST/Met (3,2 mg/ml) = 10 ng/rxn
200 ul Tris-HCL 1M, pH 7,4	cs 12 ml de tampón
20 ul BSA 100 mg/ml	
cs H ₂ O 20 ml	

5 El compuesto N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 1) inhibe la Met quinasa con un valor Cl_{50} de 3,5 nM.

Determinación de eficacia *in vivo*

10 La eficacia del compuesto N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 1) se *in vivo* contra xenoinjertos de tumor gástrico GTL-16 y glioblastoma U-87. Como se ilustra en la Figura 1, el Compuesto 1 fue activo, como se define por la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) mayor del 50% en al menos un tumor doblando el tiempo contra el modelo de carcinoma gástrico humano GTL-16 a niveles de dosis múltiples que varían de 6,25 mg/kg a 50 mg/kg. No se observó toxicidad explícita en ninguno de estos niveles de dosis cuando se administraron una vez al día durante 14 días. En este estudio, los niveles de dosis de 25 mg/kg y 50 mg/kg dieron como resultado estasia tumoral completa. En un estudio previamente descrito en el que se usaron 100 mg/kg contra este modelo, no se observó aumento de actividad. Por lo tanto, el nivel de dosis de 25 mg/kg es el nivel máximo de dosis eficaz observado para el Compuesto 1 contra el xenoinjerto tumoral GTL-16. En este estudio, el nivel de dosis más bajo ensayado a 6,25 mg/kg también dio como resultado una ICT mayor del 50% y por lo tanto este estudio define el nivel mínimo de dosis eficaz (MDE). El Compuesto 1 también se ensayó contra el modelo de glioblastoma humano U87, un tumor inducido por Met basado en un mecanismo autocrino del HGF de activación Met. Como se demuestra en la Figura 2, se observó estasia tumoral completa tanto a 50 como a 25 mg/kg, similar a la actividad observada contra xenoinjertos tumorales GTL-16.

Figura 1. Actividad antitumoral contra xenoinjertos de carcinoma gástrico GTL-16

Figura 2. Actividad antitumoral contra xenoinjertos de glioblastoma U87

25 El compuesto de la presente invención (Compuesto 1) se ha comparado con otros compuestos que se ha descubierto que son inhibidores de Met quinasa útiles, tales como los develados en el documento US 2005/0245530, y se ha descubierto que son especialmente ventajosos. Por ejemplo, se ha descubierto que el compuesto de la presente invención es especialmente ventajoso sobre el compuesto N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-(1-4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato (Compuesto 2) debido a un perfil farmacocinético mejorado y a la inhibición reducida contra determinadas isoenzimas de CYP 450.

30

Ensayo con citocromo P450

La capacidad del compuesto para inhibir el citocromo humano principal (CYP) P450 responsable del metabolismo de fármacos se evaluó *in vitro* usando isoformas de CYP humano recombinantes. La inhibición de enzimas de CYP derivadas de ADNc preparadas a partir de células de insecto infectadas con baculovirus se midió utilizando como sustratos 3-ciano-7-etoxicumarina (CYP1A2, CYP2C19), 7-metoxi-4-trifluorometilcumarina (CYP2C9) o 3-[2-(*N,N*-diethyl-*N*-metilamino) etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (CYP2D6). La inhibición de CYP3A4 se evaluó con dos sustratos: 7-benciloxi-4-trifluorometilcumarina (BFC) y resorufin bencil éter (BzRes). Por duplicado, se ensayó una sola concentración de cada sustrato modelo (a aproximadamente la K_m aparente, con la excepción de BFC que se ensayó por debajo de la K_m aparente) y concentraciones múltiples de los compuestos de ensayo, separados aproximadamente por unidades semilogarítmicas. El metabolismo de los sustratos modelo se ensayó por la producción de 7-hidroxi-3-cianocumarina, 3-[2-(*N,N*-diethylamino)etil]-7-hidroxi-4-metilcumarina, 7-hidroxi-4-trifluorometilcumarina o resorufina y se midió mediante detección con fluorescencia. Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos en presencia de un sistema generador de NADPH. En estos estudios se incluyeron muestras de control positivo. Los valores de control positivo se encontraban dentro del intervalo histórico de todos los ensayos. Los valores CI_{50} se calcularon utilizando el programa informático de ajuste a la curva XLfit.

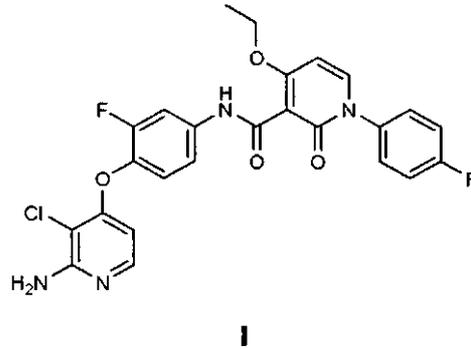
Parámetros farmacocinéticos obtenidos en ratones. En un estudio de exposición oral durante 8 horas, se administró una sola dosis de 50 mg/kg de los compuestos como una solución en PEG400 70 %/agua 30 % mediante sonda oral a ratones Balb/C macho adultos en ayunas ($n = 2$ o 3 por compuesto). Se recogieron tres muestras de suero de cada ratón a las 0,5, 1, 4 y 8 horas después de dosificación oral. Las dos primeras muestras se obtuvieron por extracción retrorbital (- 100 μ l/20-25 g ratón) y la tercera muestra por punción cardiaca. Las muestras sanguíneas se dejaron coagular en hielo, se centrifugaron y después se recogió el suero. Las muestras de plasma se conservaron a -20 °C antes del análisis. Las muestras de plasma se analizaron con respecto al precursor mediante espectrometría de masas en tándem acoplada con HPLC (LC/MS/MS).

Compuesto	CI_{50} (μ M) de CYP 3A4-BFC	CI_{50} (μ M) de CYP 3A4-BZR	Parámetros farmacocinéticos $ABC_{0-8 h}$
1	19,89	12,27	236 μ M*h
2	0,51	6,40	33 μ M*h

25

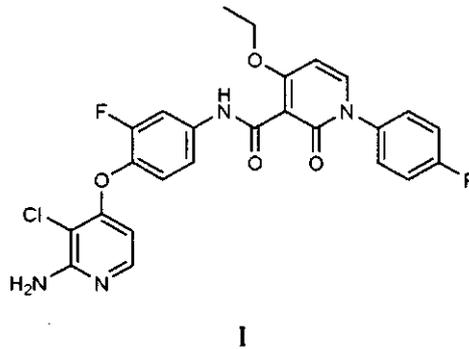
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula I:



o una sal del mismo.

5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la siguiente Fórmula I:



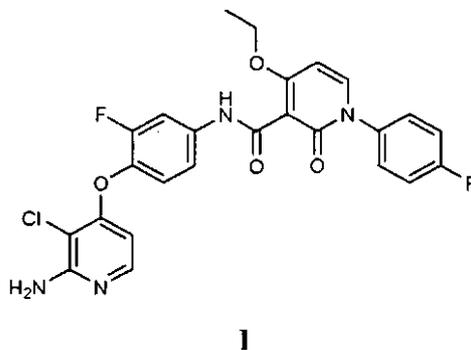
o una sal del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable está comprendido de celulosa microcristalina y manitol o lactosa.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 que comprende además un agente lubricante.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 2, 3 o 4, que comprende además un agente disgregante.

6. Uso de un compuesto que tiene la siguiente Fórmula I



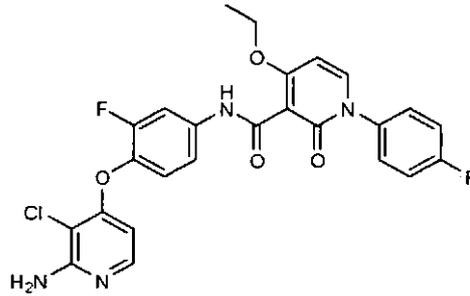
15

o una sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

7. El uso de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que dicho cáncer depende de la activación de Met, en el que dicha activación de Met está regulada por amplificación génica, una mutación Met activada y/o estimulación del HGF.

5 8. El uso de acuerdo con la Reivindicación 6 o 7, en el que dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/ fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma o mesotelioma.

9. Un compuesto con que tiene la siguiente Fórmula I



I

10 o una sal del mismo, para su uso en terapia en el tratamiento de cáncer.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9, para su uso en terapia en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, MFH/fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma o mesotelioma.

FIG. 1

