

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 548**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10771744 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2493864**

54 Título: **N-óxido de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea**

30 Prioridad:

30.10.2009 EP 09174619

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

10.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AICHHOLZ, REINER;
BLASCO, FRANCESCA;
BORDAS, VINCENT;
GRAUS PORTA, DIANA y
GUAGNANO, VITO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 548 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

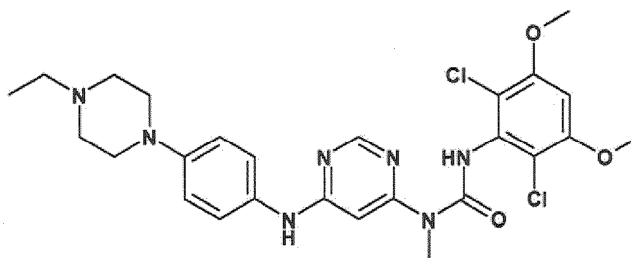
N-óxido de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente tecnología se refiere a un nuevo N-óxido de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-{6-[4-(4-etilpiperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea, a métodos para su preparación, a composiciones que lo contienen y a métodos de tratamiento que lo emplean.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-eti)-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}1-metilurea tiene la siguiente estructura:



10 El compuesto de Fórmula I es un inhibidor de proteína cinasa y es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas mediadas por proteína cinasas. En particular, el compuesto de Fórmula I inhibe tirosina cinasas receptoras de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Por lo tanto, es útil en el tratamiento de ciertos cánceres en los que están implicados FGFR, incluyendo cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria y cáncer endometrial.

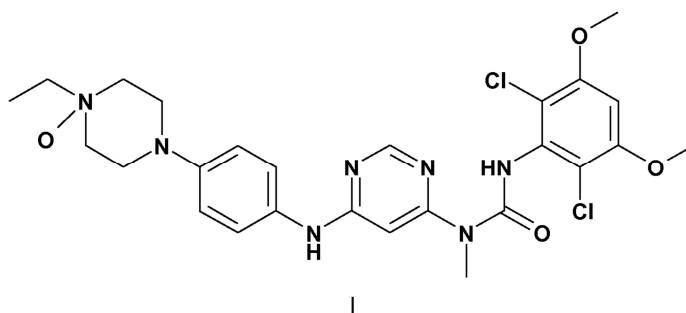
WO 2007/071752 divulga una amplia familia de compuestos de Fórmula (IA) y sus sales, un profármaco, un N-óxido o un éster (reivindicación 1). El compuesto del ejemplo 20 de WO 2007/071752 difiere del presente compuesto de fórmula I en que no es su forma de N-óxido. El N-óxido del compuesto del ejemplo 20 no se divulga en WO 2007/071752.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

25 Se proporcionan en la presente un N-óxido de 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea (que se puede preparar, por ejemplo, oxidando 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea con un agente oxidante, tal como mCPBA), composiciones que incluyen el compuesto y métodos para preparar el compuesto y las composiciones. La presente tecnología proporciona además métodos para usar el compuesto y las composiciones de la presente tecnología para tratar diversas enfermedades, solos y en combinación con otros agentes adecuados, incluyendo, pero no limitadas a, las que se pueden prevenir, inhibir o mejorar mediante inhibición de la actividad de cinasa seleccionada de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3) y receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGFR4).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 En un aspecto, la presente tecnología proporciona el N-óxido de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el N-óxido es un compuesto de fórmula I:



I

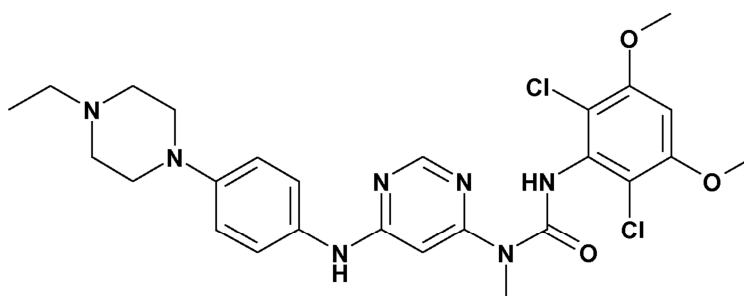
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sorprendentemente, se ha encontrado que el compuesto de fórmula I pueden tener una toxicidad cardiovascular inferior que la forma no oxidada de la que se deriva (es decir, 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea) mientras que retiene una actividad biológica beneficiosa.

Según se usa en la presente, las sales farmacéuticamente aceptables son las formadas a partir de grupos formadores de sales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario o un radical piridilo pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos carboxílicos, sulfónicos u otros ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo ácidos mono- o dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, o aminoácidos tales como arginina o lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico o ácido 4-aminosalicílico, ácidos carboxílicos aromático-alifáticos, tales como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como ácido nicotínico o ácido isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácidos metano-, etano- o 2-hidroxietanosulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido benceno-, p-tolueno- o naftaleno-2-sulfónico. Cuando están presentes varios grupos básicos, se pueden formar sales de mono- o poli-adición de ácido.

Algunos otros ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados. Algunos otros ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, otros ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos. Otros de estos ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido láctico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, 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-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Con el propósito de aislamiento o purificación, así como en el caso en el que el compuesto de la tecnología se use como un producto intermedio, también es posible usar sales farmacéuticamente no aceptables, p. ej. los picratos. Sin embargo, solo se pueden usar sales atóxicas farmacéuticamente aceptables con propósitos terapéuticos.

En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un compuesto producido mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II:



II

o sus sales, con un agente oxidante. En algunas realizaciones del procedimiento, el agente oxidante es un peróxido, un perácido o dimetildioxirano (Me_2CO_2). En una realización, el compuesto producido es un mono-N-óxido, y en otras se produce una mezcla de N-óxidos. En otra realización, el procedimiento comprende además separar el

mono-N-óxido de bis-N-óxidos y/u otros óxidos. Se puede usar una variedad de métodos para la separación, incluyendo, sin limitación, cromatografía en columna. Según se usa en la presente, peróxidos se refiere a compuestos que incluyen un resto hidropoxi (-OOH) y que no son perácidos. Ejemplos de peróxidos incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno y urea-peróxido de hidrógeno, e hidroperoxidos de alquilo tales como hidroperoxido de butilo terciario. Según se usa en la presente, perácidos se refiere a ácidos en los que el resto OH de un grupo carboxilo o un oxiácido inorgánico se reemplaza por un resto OOH. Ejemplos de tales ácidos percarboxílicos incluyen, sin limitación, ácido perfórmico y ácido peracético. En una realización, el perácido es ácido metacloroperbenzoico (mCPBA). Un ejemplo de un perácido inorgánico es la oxona, que es una sal de ácido persulfúrico (es decir, un persulfato).

También son útiles sales, particularmente sales ácidas, del compuesto de fórmula II para producir los compuestos de la presente tecnología según los procedimientos divulgados en la presente. Sales ácidas útiles para este propósito pueden ser preparadas a partir de ácidos como los descritos anteriormente, y pueden ser, pero no son necesariamente, sales ácidas farmacéuticamente aceptables. Así, en algunas realizaciones, la sal del compuesto de fórmula II es una sal farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el producto producido mediante el procedimiento es una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para preparar el N-óxido de la presente tecnología que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II (según se muestra anteriormente) o una de sus sales con un agente oxidante para proporcionar los compuestos de la presente tecnología, incluyendo el compuesto de fórmula I o sus sales o sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el agente oxidante es un peróxido o un perácido. Una variedad de peróxidos y perácidos, incluyendo ácidos percarboxílicos y perácidos inorgánicos, como los descritos anteriormente, son útiles en los métodos de la presente tecnología. En una realización, el agente oxidante es ácido metacloroperbenzoico (mCPBA). En otra realización, el método se realiza en un disolvente. Son útiles una variedad de disolventes, que son estables bajo las condiciones de la etapa de contacto. En ciertas realizaciones, el disolvente contiene un ácido, tal como, y sin limitación, ácido acético. En algunas realizaciones, la reacción se realiza usando reaccionantes (el compuesto de fórmula II y el agente oxidante) y uno o más disolventes que están sustancialmente libres de agua.

También son útiles sales, particularmente sales ácidas, del compuesto de fórmula II según los métodos de la presente tecnología. Sales ácidas útiles para este propósito se pueden preparar a partir de ácidos descritos anteriormente y, adicionalmente, no necesitan ser sales ácidas farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el agente oxidante que entra en contacto está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 4 equivalentes, y de aproximadamente 3 equivalentes, con respecto a la cantidad molar del compuesto de fórmula II o una sal ácida del compuesto de fórmula II. En ciertas realizaciones, los reaccionantes se hacen reaccionar o se ponen en contacto de aproximadamente 0,3 h a aproximadamente 3 h, de aproximadamente 0,6 h a aproximadamente 2 h, o aproximadamente 1 h. En algunas realizaciones, los reaccionantes se hacen reaccionar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5°C a aproximadamente 15°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, o aproximadamente 5°C. Un experto en la técnica apreciará al leer esta divulgación que se pueden realizar algunas otras etapas, por ejemplo, separar el N-óxido de la presente tecnología de otros N-óxidos. Tal separación se puede realizar mediante un variedad de métodos, incluyendo, sin limitación, separación por cromatografía en columna.

En otro aspecto, la presente tecnología proporciona composiciones que comprenden el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente tecnología, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones son composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la presente tecnología se pueden usar, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente tecnología o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo junto o mezclado con una cantidad significativa de uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, sólidos o líquidos, inorgánicos u orgánicos.

Según se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones que los incluyen, que alivia o mejora, en todo o en parte, síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad tratados, o frena o detiene el avance adicional o el empeoramiento de sus síntomas, o evita o proporciona profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto con riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

Un "sujeto" es cualquier animal de sangre caliente que se pueda beneficiar de la administración del compuesto, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones que los incluyen, como los divulgados en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, un roedor, tal como una rata o un ratón. Típicamente, el mamífero es un ser humano.

La presente tecnología se refiere además a una composición farmacéutica que es adecuada para la administración a un sujeto animal, especialmente un ser humano (o a células o líneas celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, p. ej. linfocitos), para el tratamiento o, en un aspecto más amplio de la tecnología, la prevención de (= profilaxis contra) o la mejora de una enfermedad y/o sus síntomas que responden a la inhibición de la actividad de proteína cinasa. En una realización, la proteína cinasa es una tirosina cinasa. En otra realización, la proteína cinasa es FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4.

Se proporcionan según la presente tecnología composiciones para administración enteral, tal como administración nasal, bucal, rectal o, especialmente, oral, y para la administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, a un sujeto, especialmente seres humanos. Las composiciones comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que se va a tratar y de la especie, su edad, peso y estado individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración.

La presente tecnología se refiere además a composiciones farmacéuticas para el uso en un método para el tratamiento profiláctico o, especialmente, terapéutico del cuerpo de un ser humano o una animal, a un procedimiento para su preparación (especialmente en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores).

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de ingrediente activo, comprendiendo las formas de administración de monodosis en cierta realización de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo y comprendiendo las formas que no son de tipo monodosis en cierta realización de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de ingrediente activo. Formas de dosis unitaria son, por ejemplo, comprimidos revestidos y no revestidos, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Formas de dosificación adicionales son, por ejemplo, pomadas, cremas, pastas, espumas, tinturas, aerosoles, etc. Ejemplos son cápsulas que contienen de aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 1,0 g de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente tecnología se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcladura, granulación, revestimiento, disolución o liofilización convencionales.

En ciertas realizaciones, se usan soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo en el caso de las composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un vehículo se pueden elaborar antes del uso. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones y se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de disolución y liofilización convencionales. Tales soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que incrementan la viscosidad o solubilizadores, tales como carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las suspensiones en aceite comprenden como el componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales con propósitos de inyección. Especialmente, se pueden mencionar como tales ésteres de ácido graso líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o los ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β -caroteno o 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohólico de esos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol mono- o poli-hidroxilado, por ejemplo mono-, di- o tri-hidroxilado, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o sus isómeros, pero especialmente glicol y glicerol. Por lo tanto, se pueden mencionar los siguientes ejemplos de ésteres de ácido graso: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxietilenglicerol, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C₈ a C₁₂, Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales, tales como aceite de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja y más especialmente aceite de cacahuete.

Las composiciones para inyección se preparan de modo habitual bajo condiciones estériles; también se aplica lo mismo a la introducción de las composiciones en ampollas o viales y al cierre hermético de los recipientes.

Se pueden obtener composiciones farmacéuticas para la administración oral combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante y procesando la mezcla, si se desea o es necesario después de la adición de excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos para gragea o cápsulas. También es posible incorporarlos a vehículos plásticos que permiten que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades medidas.

Vehículos adecuados son especialmente cargas, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, y aglutinantes, tales como pastas de almidón que usan, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los susodichos almidones, y/o carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato sódico.

Los excipientes son especialmente acondicionadores del flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sus sales, tales como estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicol. Los núcleos para grageas se proveen de revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos, usándose, entre otras cosas, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de revestimiento en disolventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de revestimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Las cápsulas son cápsulas cargadas en seco hechas de gelatina y cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas cargadas en seco pueden comprender el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato magnésico, y, si se desea, con estabilizantes. En las cápsulas blandas el ingrediente activo se disuelve o suspende en excipientes oleosos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, siendo posible además que se añadan estabilizantes y/o agentes antibacterianos. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o los revestimientos para grageas o las envueltas para cápsulas, por ejemplo con propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Los núcleos para comprimidos se pueden proveer de revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, entre otras cosas, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de revestimiento en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de revestimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un plastificante. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo mezclado con cargas, aglutinantes y/o deslizantes, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo se disuelve o suspende en excipientes líquidos adecuados, a los que también se pueden añadir estabilizantes y detergentes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del ingrediente activo y una base para supositorios.

Para la administración parenteral, son especialmente adecuadas soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado y se puede convertir en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

Las soluciones que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden emplear como soluciones para infusión.

El compuesto de la tecnología se puede administrar como tal o especialmente en forma de composiciones farmacéuticas, profilácticamente o terapéuticamente, en una cantidad eficaz contra las enfermedades citadas, a un sujeto, por ejemplo un ser humano, que requiera tal tratamiento. En el caso de un individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 5 g, o de aproximadamente 0,25 g a aproximadamente 1,5 g, de un compuesto de la presente tecnología.

La presente tecnología se refiere al uso del compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente tecnología, como tal o en la forma de una composición farmacéutica con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, por ejemplo, y sin limitación, una enfermedad que responde a una inhibición de una proteína cinasa, especialmente una enfermedad neoplásica o tumoral, especialmente un tumor sólido, más especialmente los cánceres en los que están implicadas cinasas FGFR incluyendo cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria y cáncer endometrial. Un cáncer adicional incluye los riñones, el hígado, las glándulas suprarrenales, el estómago, los ovarios, el colon, el recto, el

páncreas, la vagina o el tiroides, un sarcoma, glioblastomas y numerosos tumores del cuello y la cabeza, así como leucemias y mieloma múltiple. En un aspecto adicional, la presente invención se refería al uso del compuesto de la presente invención para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene un trastorno mediado por el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), en particular síndrome mieloproliferativo (EMS) 8p11, tumores de la pituitaria, retinoblastoma, sarcoma sinovial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), queratosis seborreica, obesidad, diabetes y trastornos relacionados, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR), raquitismo hipofosfatémico relacionado con el cromosoma X (XLH), osteomalacia inducida por tumor (TIO) y displasia fibrosa del hueso (FD), así como a un método para promover la neocondrogénesis localizada, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, especialmente adenocarcinoma pulmonar, carcinoma oral de células escamosas o carcinoma esofágico de células escamosas, o cualquier combinación de dos o más de estas enfermedades.

Se describen posteriormente la cantidad de la dosis, la composición y la preparación de composiciones farmacéuticas (medicinas) que se van a usar.

El compuesto de la presente tecnología y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar ventajosamente en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromataza, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos para los microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad de proteína cinasa y además compuestos antiangiogénicos, agonistas de gonadorrelina, antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

Medios para determinar la actividad inhibidora de proteína cinasa de otros compuestos y métodos para tratar, prevenir o mejorar enfermedades mediadas por proteína cinasas, particularmente enfermedades mediadas por tirosina cinasas, administrando otros agentes activos se describen en la Pub. Sol. PCT N° WO 06/000420 y se pueden adaptar por un experto en la técnica a los métodos de tratamiento de la presente tecnología leyendo esta divulgación.

La presente tecnología, descrita así generalmente, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitativos de la presente tecnología.

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente divulgación con respecto a la terminología química y biológica:

AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
h	Hora(s)
35 P	Coeficiente de partición
mCPBA	Ácido m-cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
ml	Mililitro(s)
R _f	Relación de frentes (TLC)
40 TLC	Cromatografía en capa fina
TFA	Ácido trifluoroacético
t _R	Tiempo de retención

Síntesis del N-óxido de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1metil-urea (1)

Se añadió mCPBA (55%, 253 mg, 0,81 mmol) en porciones a lo largo de 15 min. a una solución fría (5°C) de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperacín-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea (Compuesto 2; 500 mg, 0,89 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (70 ml) y AcOH (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 5°C y se diluyó con DCM/solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl en agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ acuoso, 89:10:1) seguido por trituración en éter dietílico para proporcionar 230 mg del compuesto del epígrafe (Compuesto 1) como un sólido blanco: ESI-MS: m/z 576,0 [M+H]⁺; t_R = 3,57 min.; TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH/ NH₃ ac., 89:10:1). ¹H NMR (400 MHz, d6-dmsó) δ ppm 1,24 (t, 3 H) 2,93 (d, 2 H) 3,19 (q, 2 H) 3,26 - 3,44 (m, 9 H) 3,92 (s, 6 H) 6,42 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,96 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H). Las condiciones de HPLC analítica eran como sigue: gradiente lineal disolvente A al 20-100% en 5 min. + 1,5 min. disolvente A al 100%; detección a 215 nm; caudal 1 ml/min. a 30°C; columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 X 4,0 mm); disolvente A = CH₃CN + TFA al 0,1%, disolvente B = H₂O + TFA al 0,1%.

Ciertas propiedades fisicoquímicas de los compuestos, que se miden, se proporcionan posteriormente:

Tabla 1

Propiedad fisicoquímica	Compuesto 2	Compuesto 1
pKa1/pKa2*	8,2 /3,4	4,5/3,2
Solubilidad en tampón (pH 1)	2 mM	0,7 mM *
* Constantes de ionización para la acidez		

Demostración de la Estabilidad Metabólica Mejorada del Compuesto 1

- 20 El metabolismo de los fármacos se produce principalmente en el hígado, que contiene una amplia variedad de enzimas metabólicas en concentraciones superiores a las observadas en otros órganos. La estabilidad metabólica o la depuración (CL), particularmente la depuración hepática (CL_h), es un factor para determinar la concentración de fármaco en sangre. Generalmente, cuanto mayor es la estabilidad metabólica de un compuesto, menor es la depuración del compuesto.
- 25 La estabilidad metabólica de cada uno de los Compuestos 1 y 2 se determinó a una concentración de 1 µM en preparaciones microsómicas hepáticas de ratón, rata, perro, mono y ser humano. Se combinaron el compuesto probado, proteína microsómica y cofactores, por duplicado, y se incubaron bajo condiciones apropiadas. Se retiraron partes alícuotas a los 0, 10 y 30 min., se centrifugaron y los sobrenadantes se analizaron mediante LC/MS/MS. Basándose en el porcentaje del compuesto de prueba que quedaba con relación al momento de 0 min., se calcularon los parámetros de constante de velocidad de eliminación in vitro, semivida (t_{1/2}) in vitro y depuración intrínseca (CL_{int}) in vitro que permitían predecir los valores de CL_h. Los resultados se tabularon posteriormente y demuestran que el Compuesto 1 tiene una estabilidad metabólica superior que el Compuesto 2.

Tabla 2: Estabilidad metabólica in vitro del Compuesto 2 en microsomas hepáticos

Especie	t _{1/2} (min.)	CL _{int} (µl·min ⁻¹ mg ⁻¹)	Orden de CL _{int} *
Ratón	10,3	134	medio
Rata	15,4	90,3	medio
Perro	3,5	395	alto
Mono	3,8	364	alto
Ser humano	35,2	39,4	bajo

Tabla 3: Estabilidad metabólica in vitro del Compuesto 1 en microsomas hepáticos

Especie	t _{1/2} (min.)	CL _{int} (μl·min ⁻¹ ·mg ⁻¹)	Orden de CL _{int} *
Ratón	55,2	25,1	bajo
Rata	46,8	29,6	bajo
Perro	30,1	46,1	bajo
Mono	35,7	38,9	bajo
Ser humano	37,4	37,1	bajo

* Bajo: CL_{int} < 50 ml·min⁻¹·mg⁻¹; medio: 50 < CL_{int} < 150 ml·min⁻¹·mg⁻¹; alto: CL_{int} > 150 ml·min⁻¹·mg⁻¹

Demostración de la Menor Inhibición de Canales de Potasio por el Compuesto 1 en Comparación con el Compuesto 2 mediante Electrofisiología In Vitro

- 5 La capacidad de los Compuestos 1 y 2 para inhibir la actividad de hERG (canal de potasio) se probó usando un ensayo de unión a radioligandos en el que los compuestos de prueba competían con respecto a la unión de [³H]dofetilida a una preparación membranaria de membranas celulares de HEK293 establemente transfectadas con canales de hERG. El valor de IC₅₀ determinado para el Compuesto 2 era 3,0 μM, y para el Compuesto 1 era 10,2 μM. Los resultados demuestran que, basándose en su actividad significativamente inferior para inhibir hERG (canal de potasio), el Compuesto 1 puede mostrar menos toxicidad cardiovascular que el Compuesto 2 cuando se administran a sujetos. La toxicidad cardiovascular de los compuestos no es predecible, y por lo tanto la inhibición de canales de potasio reducida exhibida por el Compuesto 1 en comparación con el Compuesto 2 es sorprendente e inesperada.

Permeabilidad Celular

- 15 La permeabilidad de los Compuestos 1 y 2 a través de la barrera intestinal y la implicación de los transportadores de flujo de fármaco, tales como glicoproteína P (P-gp, MDR-1) se determinaron in vitro usando la línea celular Caco-2. Las células Caco-2 son una línea celular de adenocarcinoma colónico humano usada para demostrar la absorción de fármaco, y el papel de procesos de difusión no pasivos en el transporte de fármaco. Las células Caco-2 se sembraron sobre filtros de PET [poli(tereftalato de etileno)] en un formato de 96 pocillos y se cultivaron durante 18-25 días para desarrollar monocapas. Se añadieron soluciones del compuesto de prueba (10 μM en tampón de transporte) a la cara bien apical (A) o bien basolateral (B) de la monocapa de células Caco-2 para medir la permeabilidad de la membrana desde el compartimento A al B [Papp(A-B)] o desde el compartimento B al A [Papp(B-A)]. El ensayo se llevó a cabo en tampón de HBSS (sales equilibradas de Hank), pH 7,4 (para ambas caras) durante 120 min. a 37 °C. Se tomaron muestras de los compartimentos apical o basolateral a tiempos prefijados (0 min. y 120 min.) y se cuantificaron mediante LC/MS/MS. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Permeabilidad de los Compuestos 1 y 2 a través de monocapas de células Caco-2

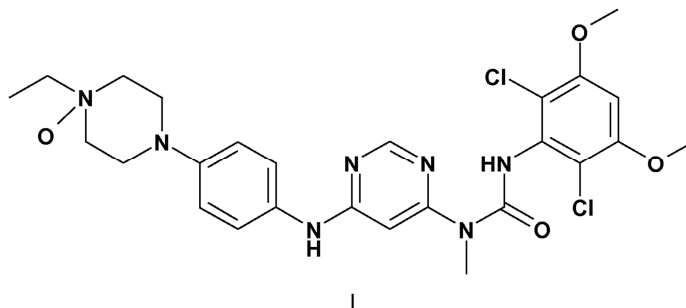
	Papp		B-A/A-B	Orden de Permeabilidad*	Mecanismo**
	A-B (10 ⁻⁶ cm/s)	B-A (10 ⁻⁶ cm/s)			
Compuesto 2	1,69	1,59	0,94	Medio	Transcelular pasivo
Compuesto 1	0,47	9,51	20,21	Bajo	Aflujo

* Alto: A-B > 5x10⁻⁶ cm/s; medio: 1x10⁻⁶ < A-B < 5x10⁻⁶ cm/s; bajo A-B < 1x10⁻⁶ cm/s.

** Transcelular pasivo: B-A/A-B < 2 y clog P ≥ 1 (clogP = coeficiente de distribución de octanol/agua calculado). Aflujo: B-A/A-B ≥ 3.

REIVINDICACIONES

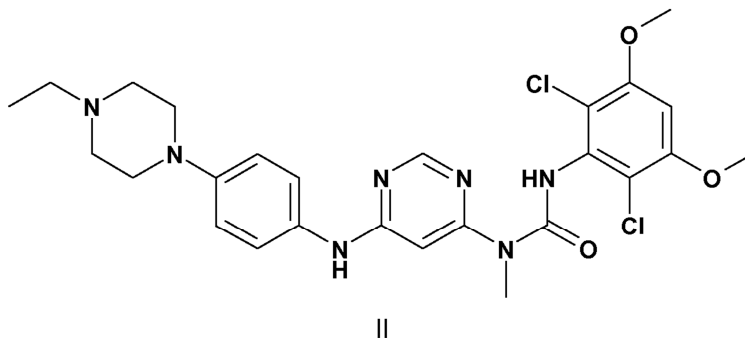
1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Un método para sintetizar el compuesto de según la reivindicación 1, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II:



10

o una de sus sales con un agente oxidante para proporcionar el compuesto según la reivindicación 1.

4. El método según la reivindicación 3, en el que el agente oxidante es un peróxido o un perácido.

5. El método según la reivindicación 3, en el que el agente oxidante es ácido metacloroperbenzoico (mCPBA).

15 6. El compuesto según la reivindicación 1 o la composición según la reivindicación 2, para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria y cáncer endometrial en un sujeto.

7. El compuesto según la reivindicación 1, para el uso en combinación con uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria y cáncer endometrial en un sujeto.