

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2006 E 10150521 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2177222**

54 Título: **Derivados de pirimidilaminobenzamida para el tratamiento de la neurofibromatosis**

30 Prioridad:

06.12.2005 US 742781 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MANLEY, PAUL W.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 327 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

Derivados de pirimidilaminobenzamida para el tratamiento de la neurofibromatosis

La presente invención se refiere a un derivado de pirimidilaminobenzamida para uso en un método del tratamiento de, y preparación de un fármaco para el tratamiento de, tumores cerebrales benignos, no cancerosos, de neurofibromatosis tipo 2 y realizaciones relacionadas de la invención, todo como se menciona en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

WO 2005/049032 se refiere a la inhibición de la forma mutante de KIT. WO 2004/005281 describe derivados de pirimidilaminobenzamida y su actividad en varias tirosina quinasas, incluyendo PDGFR. Badache et al., Oncogen 17(6), p. 795-800 (1998) describe la proteína de unión covalente tirfostina 9 como inhibidor de la proliferación de células Schwann derivado de NFS. Weisberg et al., Cancer Cell 7(2), p. 129-141 (2005) describe AMN107 como inhibidor de quinasas.

La neurofibromatosis (NF) es un desorden genético que afecta el hueso, tejido blando, piel y sistema nervioso. Se clasifica en neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibromatosis tipo 2 (NF2), que ocurre en aproximadamente 1 en 3.000 y 1 en 50.000 nacimientos, respectivamente. Los desórdenes ocurren como un resultado de defectos genéticos, con NF1 resultando de una mutación en un gene ubicado en el cromosoma 17 y NF2 en el cromosoma 22.

NF1, también conocido como enfermedad de von Recklinghausen, es una enfermedad hereditaria observada en aproximadamente 1 en 4.000 nacimientos vivos en EEUU. NF1 se caracteriza por una triada de manchas café-con-leche (decoloraciones de la piel), neurofibromata cutánea y nódulos de Lisch de iris. Otras características del desorden pueden incluir displasia esquelética, displasias vasculares, discapacidades de aprendizaje, convulsiones y otros tumores del origen de cresta neural, tal como feocromocitomas. Además, aproximadamente 10-15% de los pacientes con NF1 tienen astrocitomas de grado bajo, y menos comúnmente, ependimomas o meningiomas.

NF2, se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales con síntomas asociados de tinnitus, pérdida auditiva y disfunción del equilibrio. Otros hallazgos incluyen schwannomas de otros nervios craneales y periféricos, meningiomas y catarata subcapsular posterior juvenil.

Ambas formas de NF se caracterizan por el crecimiento de tumores benignos llamados neurofibromas. Estos tumores pueden crecer en cualquier parte en el cuerpo, donde existan células nerviosas. Esto incluye los nervios justo debajo de la superficie de la piel, así como nervios más profundos dentro del cuerpo, médula espinal y/o cerebro. Los neurofibromas usualmente se originan en fibras nerviosas periféricas.

En NF1, los neurofibromas crecen lo más comúnmente en la piel o en el nervio para el ojo. Un tumor que crece en el nervio para el ojo es llamado un glioma óptico, y si crece suficientemente grande puede provocar problemas con la visión, incluyendo ceguera.

Si no se trata, un neurofibroma puede provocar daño nervioso severo, conduciendo a pérdida de función en el área estimulada por ese nervio, tal como malformación de los huesos largos, curvatura de la médula espinal, estatura baja y deficiencia de hormona de crecimiento. Los tumores en el nervio óptico pueden provocar pérdida visual, en el tracto gastrointestinal pueden provocar sangrado u obstrucción, en el cerebro pueden conducir a dificultades de aprendizaje (problemas para hablar), problemas de comportamiento (discapacidades de aprendizaje o retraso mental), problemas auditivos, riesgo incrementado de epilepsia.

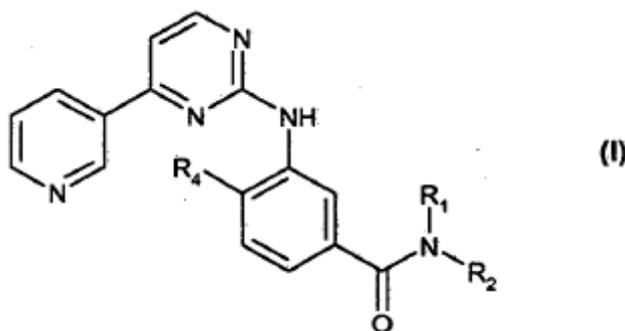
Actualmente, el único tratamiento disponible para NF es la cirugía.

El gen NF1 codifica neurofibromina, un supresor tumoral que se ha postulado que funciona en parte como una proteína activadora de GTPasa Ras. Ras es un componente aguas abajo de la señalización de receptores Kit y PDGFR, los cuales se ha encontrado que están regulados al alza en células positivas para NF1.

Como un inhibidor tanto de la señalización del receptor de Kit como PDGFR, AMN107 tiene el potencial de ser beneficioso en el tratamiento de NF.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a las realizaciones mencionadas en las reivindicaciones que se incorporan aquí por referencia. La presente invención también describe el uso de compuestos de pirimidilaminobenzamida de fórmula (I) (de aquí en adelante: "DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA"):



en donde

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcocarbonilo inferior-alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior;

- 5 R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más radicales idénticos o diferentes R₃, cicloalquilo, benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico que comprende 0-, 1-, 2- ó 3- átomos de nitrógeno en el anillo y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, dichos grupos en cada caso no están sustituidos o están mono- o poli-sustituidos; y

- 10 R₃ representa hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, carboxi, alcocarbonilo inferior, carbamoilo, carbamoilo *N*-mono- o *N,N*-disustituido, amino, amino mono- o di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0-, 1-, 2- ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, dichos grupos en cada caso no están sustituidos o están mono- o poli-sustituidos, o

- 15 R₁ y R₂, juntos, representan alquileno con 4, 5 ó 6 átomos de carbono opcionalmente mono- o di-sustituidos por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, oxo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono; oxaalquileno con 1 oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; o azaalquileno con 1 nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, alcocarbonilo inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior, carbamoilo-alquilo inferior *N*-mono- o *N,N*-disustituido, cicloalquilo, alcocarbonilo inferior, carboxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

- 20 R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas inducidas por FIPL1L1-PDGFR α o TEL-PDGFR β , especialmente para el tratamiento curativo y/o profiláctico de leucemia mielomonocítica, síndrome hipereosinofílico, leucemia eosinofílica crónica y síndrome hipereosinofílico con resistencia a imatinib o leucemia mielomonocítica con resistencia a imatinib.

La presente descripción se refiere además al uso de compuestos de fórmula (I) para tratar o prevenir enfermedades mieloproliferativas inducidas por FIPL1L1-PDGFR α o TEL-PDGFR β , especialmente para el tratamiento curativo y/o profiláctico de leucemia mielomonocítica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y síndrome hipereosinofílico con resistencia a imatinib.

- 30 Los términos generales usados antes en la presente y de aquí en adelante, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta descripción, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

Donde se menciona la fórmula (I) anteriormente y a continuación, esto puede reemplazarse con la fórmula (II), definiendo así las realizaciones de la invención englobadas por las reivindicaciones.

- 35 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos de carbono, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, los radicales en cuestión siendo ya sea lineales o ramificados con ramificación simple o múltiple

Donde la forma plural es usada para compuestos, sales y similares, esto es tomado para significar también un compuesto simple, sal o similares.

- 40 Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-, de preferencia en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los compuestos pueden estar presentes de esta manera como mezclas de isómeros o como isómeros puros, de preferencia como diastereómeros de enantiómero puro.

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

Alquilo inferior es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal como, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, propilo, tal como *n*-propilo o isopropilo, etilo o metilo. De preferencia, alquilo inferior es metilo, propilo o *terc*-butilo.

5 Acilo inferior es de preferencia formilo o alquilcarbonilo inferior, en particular, acetilo.

Un grupo arilo es un radical aromático, el cual está unido a la molécula vía un enlace ubicado en un átomo de carbono de anillo aromático del radical. En una realización preferida, arilo es un radical aromático que tiene 6-14 átomos de carbono, especialmente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o fenantrenilo y no está sustituido o está sustituido por 1 o más, de preferencia hasta 3, especialmente 1 ó 2 sustituyentes, especialmente seleccionados de amino, amino mono- o di-sustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo *N*-mono o *N,N*-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio inferior, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo inferior, alquilsulfonylo inferior, fenilsulfonylo, fenil-alquilsulfonylo inferior, alquilfenilsulfonylo inferior, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonylo inferior, tal como especialmente trifluorometanosulfonylo, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclico, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico y alqueno dioxo inferior unido a átomos de C adyacentes del anillo, tal como metileno dioxo. Arilo es más preferiblemente fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, el cual en cada caso está bien no sustituido o independientemente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por ejemplo, por metilo, por halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, trifluorometilo o por fenilo; alqueno dioxo inferior unido a dos átomos de C adyacentes, por ejemplo, metilendioxi, alquilo inferior, por ejemplo, metilo o propilo; halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, trifluorometilo; hidroxilo-alquilo inferior, por ejemplo, hidroximetilo ó 2-hidroxio-2-propilo; alcoxi inferior-alquilo inferior; por ejemplo, metoximetilo ó 2-metoxietilo; alcoxycarbonilo inferior-alquilo inferior, por ejemplo, metoxycarbonilmetilo; alquilino inferior, tal como, 1-propinilo; carboxi esterificado, especialmente alcoxycarbonilo inferior, por ejemplo, metoxycarbonilo, *n*-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbonilo; carbamoilo *N*-mono-sustituido, en particular, carbamoilo monosustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, *n*-propilo o isopropilo; amino; alquilamino inferior, por ejemplo, metilamino; di-alquilamino inferior, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino; alqueno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino o piperidino; oxaalqueno inferior-amino, por ejemplo, morfolino, azaalqueno inferior-amino, por ejemplo, piperazina, acilamino, por ejemplo, acetilamino o benzoilamino; alquilsulfonylo inferior, por ejemplo, metilsulfonylo; sulfamoilo; o fenilsulfonylo.

Un grupo cicloalquilo es de preferencia ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y puede no estar sustituido o estar sustituido por 1 o más, especialmente 1 ó 2, sustituyentes seleccionados del grupo definido antes como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxilo, y además por oxo o fusionado a anillo benzo, tal como en benzocicloheptilo o benzociclohexilo.

35 El alquilo sustituido es alquilo como se definió al último, especialmente alquilo inferior, de preferencia, metilo; donde 1 ó más, especialmente hasta 3, sustituyentes pueden estar presentes, principalmente del grupo seleccionado de halógeno, especialmente flúor, amino, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-di-alquilamino inferior, *N*-alcanoilamino inferior, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior y fenil-alcoxycarbonilo inferior. Se prefiere especialmente trifluorometilo.

40 El amino mono- o di-sustituido es especialmente amino sustituido por 1 ó 2 radicales seleccionados independientemente de uno u otro de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxilo-alquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; alcoxi inferior alquilo inferior, tal como metoxi etilo; fenil-alquilo inferior, tal como bencilo ó 2-feniletilo; alcanilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, en donde el radical fenilo está especialmente sustituido por 1 o más, de preferencia 1 ó 2, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-di-alquilamino inferior, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior y carbamoilo; y fenil-alcoxycarbonilo inferior, en donde el radical fenilo no está sustituido o está especialmente sustituido por 1 o más, de preferencia 1 ó 2, sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halógeno, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-di-alquilamino inferior, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior y carbamoilo; y de preferencia es *N*-alquilamino inferior, tal como, *N*-metilamino, hidroxilo-alquilamino inferior, tal como, 2-hidroxietilamino ó 2-hidroxipropilo, alcoxi inferior alquilo inferior, tal como, metoxi etilo, fenil-alquilamino inferior, tal como, bencilamino, *N,N*-di-alquilamino inferior, *N*-fenil-alquilo inferior-*N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilfenilamino inferior, alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, o un sustituyente seleccionado del grupo que comprende benzoilamino y fenil-alcoxycarbonilamino inferior, en donde el radical fenilo en cada caso no está sustituido o está especialmente sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-di-alquilamino inferior, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino. Amino di-sustituido también es alqueno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino, 2-oxopirrolidino o piperidino; oxaalqueno inferior-amino; por ejemplo, morfolino o azaalqueno inferior-amino, por ejemplo, piperazina o piperazina *N*-sustituido, tal como *N*-metilpiperazina o *N*-metoxycarbonilpiperazina.

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

Hidroxi eterificado es especialmente alquiloxi C₈-C₂₀, tal como *n*-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi o *tert*-butiloxi, fenil-alcoxi inferior, tal como benciloxi, feniloxi, halógeno-alcoxi inferior, tal como trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi ó 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi o alcoxi inferior, el cual está sustituido por heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, de preferencia alcoxi inferior, el cual está sustituido por imidazolilo, tal como 1*H*-imidazolil-1-ilo, pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, piridilo, especialmente 2-, 3- ó 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo o tiazolilo.

Hidroxi esterificado es especialmente alcanoiloxi inferior; benzoioloxi; alcoxicarboniloxi inferior, tal como *tert*-butoxicarboniloxi; o fenil-alcoxicarboniloxi inferior, tal como benciloxicarboniloxi.

Carboxi esterificado es especialmente alcoxicarbonilo inferior, tal como *tert*-butoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenilo-alcoxicarbonilo inferior o feniloxicarbonilo.

Alcanoilo es principalmente alquilcarbonilo, especialmente alcanoil inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamoil *N*-mono- o *N,N*-disustituido está especialmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior e hidroxi-alquilo inferior, o alquilenos inferior, oxa-alquilenos inferior o aza-alquilenos inferior opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende 0, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 ó 1 átomo de oxígeno y 0 ó 1 átomo de azufre, dichos grupos en cada caso no están sustituidos o están mono- o poli-sustituidos, se refiere a una porción heterocíclica que está insaturada en el anillo que une el radical heteroarilo al resto de la molécula en fórmula (I) y de preferencia es un anillo, donde en el anillo de unión, pero opcionalmente también en cualquier anillo unido, al menos 1 átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; donde el anillo de unión de preferencia tiene 5- a 12- átomos en el anillo, más preferiblemente 5- ó 6- átomos en el anillo; y los cuales pueden ser no estar sustituidos o estar sustituidos por 1 o más, especialmente 1 ó 2, sustituyentes seleccionados del grupo definido antes como sustituyentes para arilo, lo más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxilo. De preferencia, el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona de 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4*H*-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolínilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizino, 3*H*-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo[*d*]pirazolilo, tienilo y furanilo. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo; imidazolilo, tal como 1*H*-imidazol-1-ilo; bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo; indazolilo, especialmente 5-indazolilo; piridilo, especialmente 2-, 3- ó 4-piridilo, pirimidinilo, especialmente 2-pirimidinilo; pirazinilo; isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo; quinolinilo, especialmente 4- u 8-quinolinilo; indolilo, especialmente 3-indolilo; tiazolilo; benzo[*d*]pirazolilo; tienilo; y furanilo. En una realización preferida de la invención, el radical piridilo está sustituido por hidroxilo en la posición orto respecto al átomo de nitrógeno y por lo tanto existe al menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente, el cual es piridin-(1*H*)2-ona. En otra realización preferida, el radical pirimidinilo está sustituido por hidroxilo tanto en la posición 2 como 4 y por lo tanto existe en varias formas tautoméricas, por ejemplo, como pirimidin-(1*H*,3*H*)-2,4-diona.

El heterociclilo es especialmente un sistema heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede ser insaturado o completa o parcialmente saturado, y no está sustituido o está sustituido especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; fenil-alquilo inferior, tal como bencilo, oxo o heteroarilo, tal como 2-piperazinilo; heterociclilo es especialmente 2- ó 3-pirrolidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, *N*-bencil-4-piperidinilo, *N*-alquilo inferior-4-piperidinilo, *N*-alquilo inferior-piperazinilo, morfolinilo, por ejemplo, 2- ó 3-morfolinilo, 2-oxo-1*H*-azepin-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo ó 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

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

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

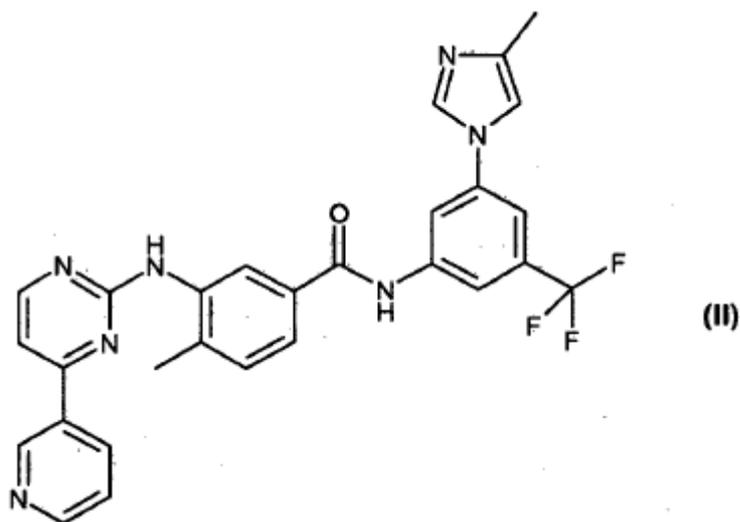
5 En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxi o sulfo, las sales también pueden formarse con bases, por ejemplo, sales de metal o amonio, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalino térreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio; o sales de amonio con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como, monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri(2-hidroxiethyl)amina; o bases heterocíclicas, por ejemplo, *N*-etil-piperidina o *N,N'*-dimetilpiazina.

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

10 Para fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (donde es aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas) y éstos son por lo tanto preferidos.

A la vista de la estrecha relación entre los compuestos nuevos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser usadas como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos nuevos, cualquier referencia a los compuestos libres antes en la presente y de aquí en adelante se entenderá como que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

15 Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) y el proceso para su fabricación se describen en WO 04/005281 publicada el 15 de enero de 2004. El compuesto para uso o útil según las realizaciones de la invención es 4-metil-3-[[4-(3-piridinilo)-2-pirimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida y *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de éste de fórmula (II):



20 En cada caso donde las citas de publicaciones de patente o publicaciones científicas se proporcionan en particular para los compuestos DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDA, el contenido de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones.

25 La estructura de los agentes activos identificada por números de código, nombres genéricos o comerciales, puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications. El contenido correspondiente de las mismas es incorporado aquí por referencia.

30 Se ha encontrado ahora de manera sorprendente que los DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDA poseen propiedades terapéuticas, las cuales los hacen particularmente útiles para tratar tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente neurofibromatosis.

La presente descripción concierne de esta manera al uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDA para la preparación de un fármaco para el tratamiento de tumores cerebrales benignos no cancerosos, especialmente neurofibromatosis.

35 La presente descripción concierne de manera más particular al uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDA para la preparación de un fármaco para el tratamiento de tumores cerebrales benignos no cancerosos, especialmente neurofibromatosis.

En otra realización, la presente descripción proporciona un método para tratar tumores cerebrales benignos no cancerosos, especialmente NF que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una

cantidad terapéuticamente efectiva de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La presente descripción también proporciona un método para tratar mamíferos, especialmente seres humanos, que padecen tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad inhibidora de 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Compuesto (II)) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

De preferencia, este método se usa para tratar NF1 o NF2.

En otra realización, la presente descripción se refiere al uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA para la preparación de una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF.

En la presente descripción tanto las realizaciones descritas como inventivas, el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico como preventivo, así como tratamiento curativo o supresor de la enfermedad, incluyendo tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes enfermos. Este término incluye además el tratamiento para el retraso de la progresión de la enfermedad.

El término "curativo", como se usa en la presente, significa eficacia para tratar episodios en curso que implican tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF.

El término "profiláctico" significa la prevención del inicio o recurrencia de enfermedades que implican tumores cerebrales benignos no cancerosos, especialmente NF.

El término "retraso de la progresión", como se usa en la presente, significa administración del compuesto activo a pacientes que están en un pre-estadio o en una fase temprana de la enfermedad a ser tratada, en la cual los pacientes, por ejemplo, una pre-forma de la enfermedad correspondiente es diagnosticada o dichos pacientes están en una condición, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una condición que resulta de un accidente, bajo el cual es probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

Este rango de propiedades que no es previsible significa que el uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA es particularmente interesante en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF.

Para demostrar que los DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA son particularmente adecuados para el tratamiento de tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF con buen margen terapéutico y otras ventajas, pueden realizarse ensayos clínicos de una manera conocida por el experto en la técnica.

La dosificación precisa de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA que va a ser empleada para inhibir tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF, depende de varios factores incluyendo el huésped, la naturaleza y la severidad de la condición que está siendo tratada, el modo de administración. El compuesto de fórmula (I) puede ser administrado por cualquier ruta incluyendo de manera oral, parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratumoral, o rectal, o enteral. De preferencia, el compuesto de fórmula (I) es administrado oralmente, de preferencia a una dosificación diaria de 1-300 mg/kg de peso corporal o, para la mayoría de primates más grandes, una dosificación diaria de 50-5.000 mg, de preferencia 500-3.000 mg. Una dosificación diaria oral preferida es 1-75 mg/kg de peso corporal o, para la mayoría de primates más grandes, una dosificación diaria de 10-2.000 mg, administrada como una única dosis o dividida en múltiples dosis, tal como dosificación de dos veces al día.

Usualmente, una pequeña dosis se administra inicialmente y la dosificación se incrementa gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el huésped bajo tratamiento. El límite superior de dosificación es el impuesto por efectos secundarios y puede ser determinado mediante ensayo para el huésped que está siendo tratado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, de manera opcional, uno o más adyuvantes farmacéuticos convencionales diferentes y administrarse de manera enteral, por ejemplo, oralmente, en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, etc. o de manera parenteral, por ejemplo, intraperitoneal o intravenosa, en la forma de disoluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enterales y parenterales pueden prepararse por medios convencionales.

Los DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA descritos o, en el caso del compuesto de la fórmula (II), según la invención, pueden usarse solos o combinados con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo para usarse en estas patologías. Estos compuestos activos pueden combinarse en la misma preparación farmacéutica o en la forma de preparaciones combinadas "kit de partes" en el sentido de que los compañeros de combinación pueden ser dosificados de manera independiente o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con

cantidades distintas de los compañeros de combinación, es decir, de manera simultánea o en puntos en el tiempo diferentes. Las partes del kit de partes pueden administrarse, por ejemplo, de manera simultánea o cronológicamente en etapas, es decir en diferentes puntos en el tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Los ejemplos no limitantes de compuestos que pueden ser citados para usarse en combinación con DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA son fármacos de quimioterapia citotóxicos, tal como citosina arabinósido, daunorrubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, VP-16 o imatinib, etc. Además, los DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA podrían combinarse con otros inhibidores de la transducción de la señal u otros fármacos enfocados a oncogenes con la expectación de que resultaría una sinergia significativa.

La invención pertenece además a la combinación de un DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA como se ha descrito antes en la presente con imatinib para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas antes en la presente. La administración de tal combinación puede efectuarse al mismo tiempo, es decir, en la forma de una composición o preparación farmacéutica combinada fija, o secuencialmente o escalonada en el tiempo. Actualmente, se prefiere la administración de un DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA en una forma de dosificación como se describe antes en la presente y de imatinib en su forma comercializada de GLEEVEC® en EEUU./GLIVEC® en Europa y con las dosificaciones previstas para estas formas de dosificación.

El tratamiento de tumores cerebrales benignos, no cancerosos, especialmente NF con la combinación anterior, puede ser un así llamado tratamiento de primera línea, es decir, el tratamiento de una enfermedad recién diagnosticada sin ninguna quimioterapia precedente o similar, o también puede ser un así llamado tratamiento de segunda línea, es decir, el tratamiento de la enfermedad después de un tratamiento precedente con imatinib o un DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA, dependiendo de la severidad o estadio de la enfermedad, así como la condición global del paciente, etc.

Ejemplo 1

La eficacia de los compuestos de fórmula I como inhibidores de la actividad tirosina quinasa de c-Kit y PDGF-R puede demostrarse como sigue:

BaF3-Tel-PDGFRbeta y BaF3-KitD816V son derivados de célula de linfoma pro-células B murino BaF3 [la línea celular BaF3 está disponible en la German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), Braunschweig, Alemania] que se han hecho dependientes de IL-3 mediante transducción estable con PDGFβ-R de tipo salvaje activado por fusión de Tel (Golub T.R. et al., Cell 77(2). 307-316, 1994) o c-kit activado con mutación D816V, respectivamente. Las células se cultivan en RPMI-1640 (Animed #□ 1-14F01-I) complementado con 2% de L-glutamina (Animed #□ 5-10K50-H) y 10% de suero de ternera fetal (FCS, Animed #□ 2-01F16-I). Las células BaF3 sin transfectar, de tipo salvaje, se mantienen en el medio anterior más 10 U/ml de IL-3 (interleuquina-3 de ratón, Roche #□ 1380745).

Las células se diluyen en medio fresco hasta una densidad final de 3×10^5 células por ml y se siembran alícuotas de 50 µl en placas de 96 pocillos ($1-5 \times 10^4$ células por pocillo). Se añadieron 50 µl de disoluciones de compuesto 2x. Como control interno, se usa el inhibidor de quinasa PKC412 de manera rutinaria. Las células control tratadas con DMSO (concentración final de 0,1%) sirven como referencia de crecimiento (fijado como 100% de crecimiento). Además, se determina un valor de blanco de placa de manera rutinaria en un pocillo que sólo contiene 100 µl de medio y sin células. Se realizaron determinaciones de Cl_{50} tomando como base ocho diluciones seriadas de 3 veces del compuesto de ensayo, empezando a 10 µM. Después de la incubación de las células durante 48 h a 37°C y 5% CO₂, se evalúa el efecto de los inhibidores en la viabilidad celular mediante el ensayo de reducción de tinte de sal de sodio de resazurina (comercialmente conocido como ensayo de AlamarBlue) básicamente como se describe previamente (O'Brien J. et al., Eur. J. Biochem. 267:5421-5426, 2000). Se añaden 10 µl de AlamarBlue por pocillo y las placas se incuban durante 6 h a 37°C y 5% CO₂. Posteriormente, la fluorescencia se mide usando un lector de placa de 96 pocillos Gemini (Molecular Devices) con los siguientes ajustes: Excitación 544 nm y Emisión 590 nm. Los datos brutos adquiridos son exportados a formato de archivo de Excel. Para el análisis de los datos, el valor de blanco de placa es restado de todos los puntos de datos. El efecto anti-proliferativo de un compuesto por la lectura de AlamarBlue se calculó entonces como el porcentaje del valor de las células de control fijado como 100%. Los valores Cl_{50} se determinan usando el programa de software XLfit. Los compuestos de fórmula I muestran una Cl_{50} para c-Kit y PDGFβ-R en el rango de 0,0003 hasta 20 µM, especialmente entre 0,001 y 0,1 µM.

Ejemplo 2

El gene KIT humano que codifica aa 544-976 se clonó en el plásmido donador de baculovirus pFB-GST-01. Esta secuencia de codificación fue cortada usando endonucleasas de restricción Bam H1 y EcoR1 y se ligó a un vector donador Bac-a-Bac pFB-GEX-P1 con extremos compatibles. Subsecuentemente, las mutaciones deseadas fueron llevadas al gene KIT (por Dr. M Heinrich). Debido a un desplazamiento de marco dentro del plásmido original que fue usado para generar las secuencias de codificación mutantes, los insertos de plásmido mutado fueron cortados e insertados en el vector donador Bac-a-Bac pFB-GST-01 usando las enzimas de restricción BamH1-EcoR1 para cada mutante. La secuenciación automatizada confirmó que la secuencia correcta estaba presente para cada plásmido mutante.

- 5 El ADN de bácmido fue generado a partir de 10 colonias de cada una de las células DH10Bac transformadas con clones de plásmido pFG-G01-KIT mutante como se describe en materiales y métodos y éstos se transfectaron en células Sf9. Las células transfectadas fueron sedimentadas y se amplificó el baculovirus recombinante resultante presente en el medio de sobrenadante. Se aplicó transferencia Western a los sedimentos de células lisadas para confirmar la expresión de la proteína de fusión GST-c-KIT por los clones virales usando anticuerpos anti-KIT y anti-GST para inmunodetección.

Mutación de Kit	Compuesto II CI ₅₀ (µM) (media)
D816F	>10
D816H	>10
D816N	<10
D816Y	>10
D816V	>10
K642E	<10
Y823D	<1
Del 550-558	<2
Del 557-561	<2
N822K	<10
V654A	>10
N822H	<10
Del 550-558 + V654A	<10
Del 557-561 + V654A	>10

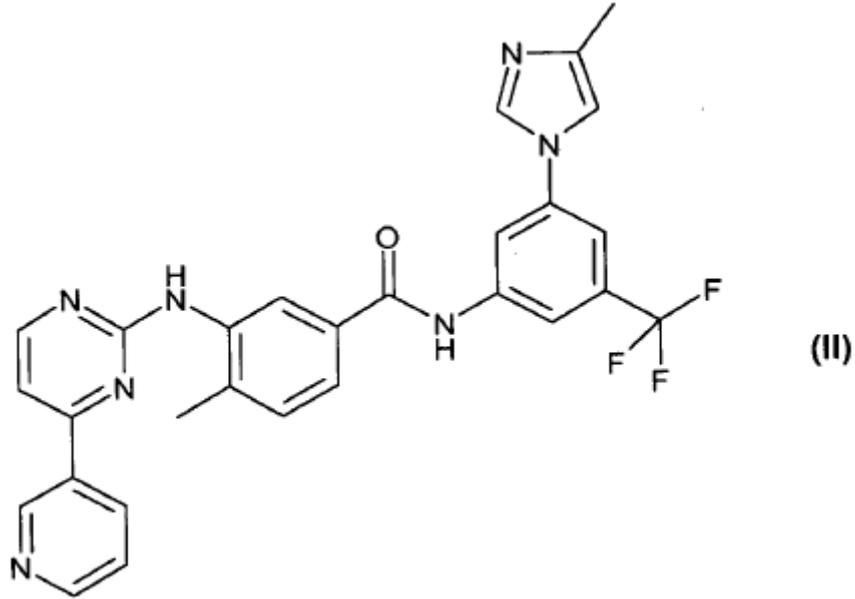
- 10 El medio que contiene virus fue recogido del cultivo de células transfectadas y se usó para infección para aumentar su titulación. El medio que contiene virus obtenido después de dos rondas de infección se usó para expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, se sembraron placas de cultivo de tejido redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectaron con 1 mL de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOI). Después de 3 días, las células se rasparon de la placa y se centrifugaron a 500 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos celulares de 10-20, placas de 100 cm², se resuspendieron en 50 mL de tampón de lisis enfriado en hielo (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF). Las células se
15 agitaban en hielo durante 15 minutos y entonces se centrifugaron a 5.000 rpm durante 20 minutos.

El lisado celular centrifugado fue cargado sobre una columna de glutatión-sefarosa de 2 mL (Pharmacia) y se lavó 3x con 10 mL de 25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. Las proteínas marcadas con GST se eluyeron entonces mediante 10 aplicaciones (1 mL cada una) de 25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM glutatión reducido, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% glicerol y se almacenaron a -70°C.

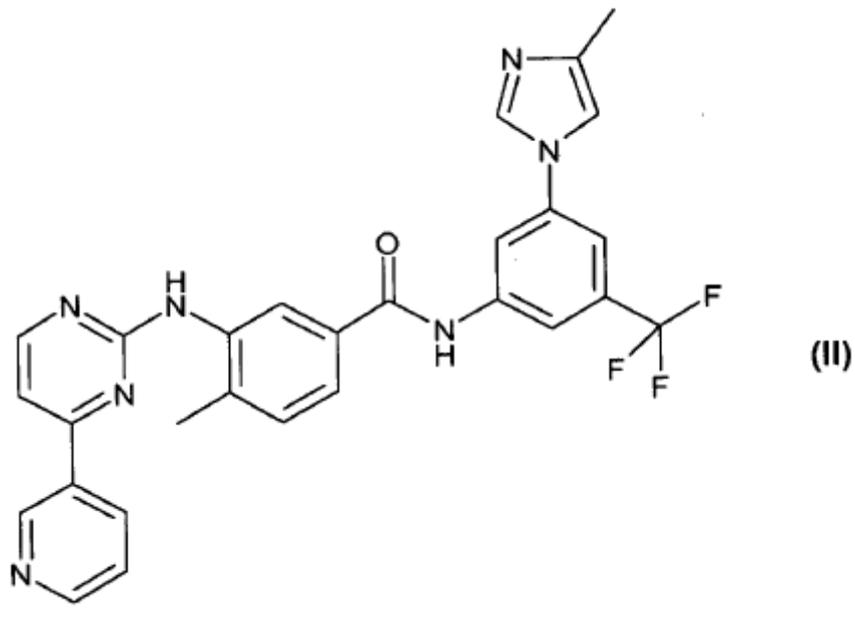
- 20 Las actividades de proteína quinasa de los diversos mutantes de Kit 200-500 ng fueron ensayados en la presencia o ausencia de inhibidores, 20 mM Tris-HCl, pH 7,6, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 µM Na₃VO₄, 3 µg/ml poli(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO, 1.5 µM ATP (γ-³³P]-ATP 0,1 µCi). El ensayo (30 µL) se realizó en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos y la reacción se terminó mediante la adición de 20 µL de 125 mM EDTA. Subsecuentemente, 30 µ de la mezcla de reacción se transfirieron sobre la membrana Immobilon-PVDF (Millipore,
25 Bedford, MA, EEUU) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, enjuagada con agua, entonces remojada durante 5 minutos con 0,5% H₃PO₄ y montada sobre colector de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de manchar todas las muestras, el vacío fue conectado y cada pocillo se enjuagó con 200 µl de H₃PO₄ al 0,5%. Las membranas fueron removidas y lavadas 4x en un agitador con 1,0% H₃PO₄, una vez con etanol. Las membranas se contaron después de secado a temperatura ambiente, montado en un marco de 96 pocillos Packard TopCount y adición de 10 µl/pocillo de Microscint (Packard). Los valores de CI₅₀ fueron calculados mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición por duplicado, a 4 concentraciones (usualmente 0,01, 0,1, 1 y 10 µM). Una unidad de actividad de proteína quinasa es definida como 1 nmol de ³³P transferido de [γ-³³P]ATP a la proteína sustrato/minuto/mg de proteína a RT.
30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida:

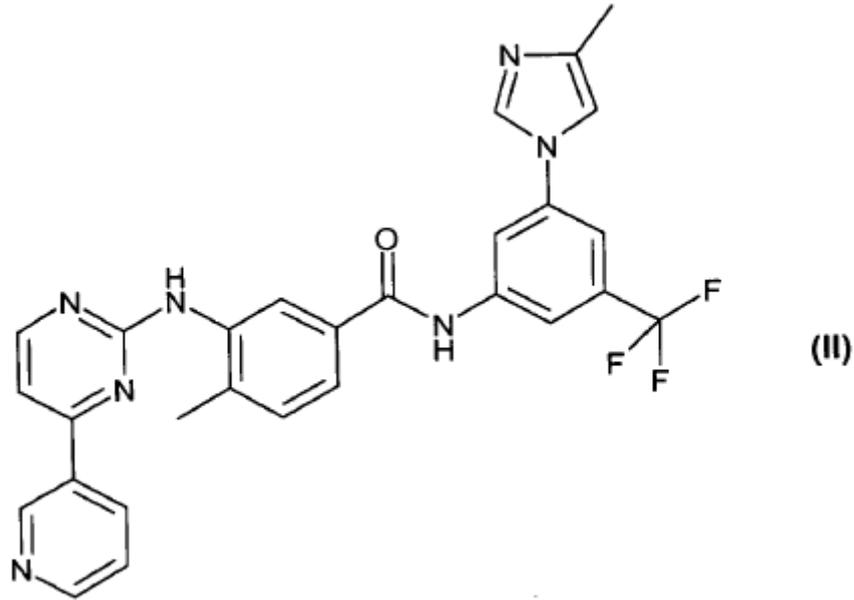


- 5 un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 para uso en un método para tratar o prevenir tumores cerebrales benignos, no cancerosos, de neurofibromatosis tipo 2.
2. El uso de un compuesto de fórmula (II), 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida:



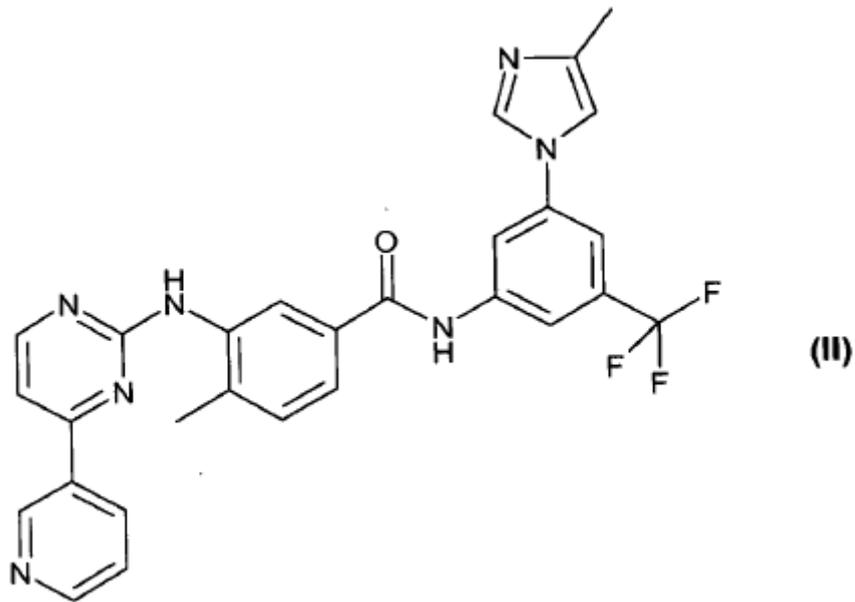
- 10 un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir tumores cerebrales benignos, no cancerosos, de neurofibromatosis tipo 2.

3. Una preparación farmacéutica para uso en un método de tratamiento de tumores cerebrales benignos, no cancerosos, de neurofibromatosis tipo 2, que comprende un compuesto de fórmula (II):



un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 4. Una combinación de un compuesto de fórmula II,



un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro compuesto farmacéuticamente activo adicional, para uso en un método para tratar o prevenir tumores cerebrales benignos, no cancerosos, de neurofibromatosis tipo 2.

10 5. La combinación para uso según la reivindicación 4, en la que el compuesto farmacéuticamente activo adicional es imatinib.