(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 393**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506	(2006.01)	***A61P 15/00***	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	***A61P 9/10***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	***C07D 401/14***	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 31/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 27/06	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2014** **PCT/EP2014/001231**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014** **WO14194975**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014** **E 14722116 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 3003315**

(54) Título: **Un inhibidor de quinolina del receptor de estimulación de macrófagos 1 MSTR1R**

(30) Prioridad:

06.06.2013 EP 13002926

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

(73) Titular/es:

LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (100.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE

(72) Inventor/es:

SCHADT, OLIVER;
ESDAR, CHRISTINA;
SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN y
EICKHOFF, JAN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 393 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).

Un inhibidor de quinolina del receptor de estimulación de macrófagos 1 MSTR1R

Descripción

Antecedentes de la invención

La invención tenía el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.
La presente invención se refiere al compuesto N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-H-pirazol-4-carboxamida que es capaz de inhibir una o más quinasas. El compuesto encuentra aplicaciones en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se refiere a N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-H-pirazol-4-carboxamida y al uso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-H-pirazol-4-carboxamida en la que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por las quinasas, en particular las tirosina quinasas receptoras, desempeña un papel, además a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto, y del uso del compuesto para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.
Como las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular y supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en donde las proteínas quinasas desempeñan un papel fundamental son procesos celulares asociados con numerosas condiciones de enfermedad, como pero no limitado a cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor

En particular, la presente invención se refiere a N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-H-pirazol-4-carboxamida y al uso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-H-pirazol-4-carboxamida en la que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por RON (récepteur d'origine nantais) desempeña un papel.

Uno de los principales mecanismos mediante el que se efectúa la regulación celular es mediante la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, que a su vez modula las vías bioquímicas dentro de la célula. La fosforilación de proteínas representa un curso mediante el cual las señales intracelulares se propagan de molécula a molécula dando como resultado finalmente una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se solapan, como es evidente por la existencia de muchas proteínas quinasas así como fosfatasas. La fosforilación de proteínas tiene lugar predominantemente en residuos de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se han clasificado por lo tanto por su especificidad de sitio de fosforilación, es decir, serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Como la fosforilación es un proceso tan ubicuo dentro de las células y como los fenotipos celulares se ven influenciados en gran medida por la actividad de estas vías, actualmente se cree que una cantidad de estados de enfermedad y/o enfermedades son atribuibles a o la activación aberrante o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. En consecuencia, se ha puesto atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos que pueden modular su actividad (para una revisión, ver: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229 - 279).

Las enfermedades provocadas por las proteínas quinasas se caracterizan por actividad anómala o hiperactividad de tales proteínas quinasas. La actividad anómala se refiere a cualquiera de: (1) expresión en células que no expresan habitualmente estas proteínas quinasas; (2) expresión aumentada de quinasa, que da como resultado una proliferación celular no deseada, como cáncer; (3) actividad de quinasas aumentada, lo que da como resultado una proliferación celular no deseada, como cáncer, y/o hiperactividad de las correspondientes proteínas quinasas. La hiperactividad se relaciona o con la amplificación del gen que codifica para una cierta proteína quinasa, o la generación de un nivel de actividad que puede correlacionarse con una enfermedad de proliferación celular (es decir, la gravedad de uno o más síntomas de la enfermedad de proliferación celular aumenta al aumentar el nivel de quinasa). La biodisponibilidad de una proteína quinasa también puede verse influenciada por la presencia o ausencia de un conjunto de proteínas de enlace de esta quinasa.

S. Rapepel et al. describen potentes inhibidores de tirosina quinasa del receptor RON con actividad residual contra c-Met estrechamente relacionada o potente actividad inhibidora dual contra RON y c-Met, como *N*-(3-fluoro-4-(2-sustituido-tieno[3,2]-*b*]piridina-7-oxi)fenil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-1*H* -pirazol-4-carboxamidas, en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 2745-2749 como potenciales agentes terapéuticos anti-cancerosos.

ImClone Systems (ahora una división de Eli Lilly & Co.) desarrolló IMC-41A10, un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que enlaza con alta afinidad a RON RTK humano (receptor tirosina quinasa) y bloquea el enlace del ligando MSP (proteína estimulante de macrófagos) (J.M. O'Toole et al., Cancer Res. 2006, 66, 9162). IMC-41A10

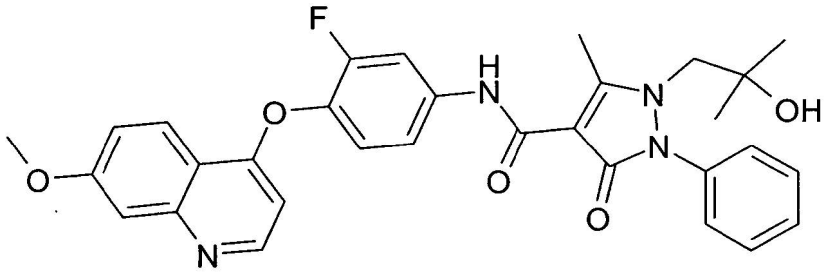
inhibió el crecimiento tumoral en un 50-60% en varios modelos de tumor de xenoinjerto humano incluyendo modelos de colon, pulmón y carcinoma pancreático.
También se han descrito inhibidores de moléculas pequeñas de RON. Estas entidades químicas inhiben tanto RON como quinasa c-Met estrechamente relacionada. Se ha descubierto que c-Met se activa en un gran número de cánceres diferentes y los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a Met/RON están actualmente bajo evaluación clínica en pacientes con tumores sólidos:

(a)Para reseñas recientes ver: P.C. Ma, G. Maulik, J. Christensen and R. Salgia, Cancer Metastasis Rev. 22 (2003), p. 309 .
(b)C.W. Birchmeier, W. Birchmeier, E. Gherardi y G.F. Vande Woude, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4 (2003), p. 915.
(c)J.G. Christensen, J. Burrows y R. Salgia, Cancer Lett. 225 (2005), p. 1.
(d)S. Corso, P.M. Comoglio y S. Giordano, Trends Mol. Med. 11 (2005), p. 284.
(e)C. Boccaccio y P.M. Comoglio, Nat. Rev. Cancer 6 (2006), p. 637.
(f)B. Peruzzi y D.P. Bottaro, Clin. Cancer Res. 12 (2006), p. 3657.
(g)B.S. Knudsen y G. Vande Woude, Cur. Opin. Gen. Dev. 18 (2008), p. 87.
(h)L. Toschi y P.A. Jänne, Clin. Cancer Res. 14 (2008), p. 5941.
(i)I. Dussault y S.F. Bellon, Anti-Cancer Agents Med. Chem. 9 (2009), p. 221.
(j)N.A. Cipriani, O.O. Abidoye, E. Vokes y R. Salgia, Lung Cancer 63 (2009), p. 169.
(k)J. Porter, Expert Opin. Ther. Patents 20 (2010), p. 159.
(l)T.L. Underiner, T. Herbertz y S.J. Miknyoczki, Anti-Cancer Agents Med. Chem. 10 (2010), p. 7.

Por ejemplo, un potente inhibidor dual de moléculas pequeñas de c-Met/RON se divulgó por Amgen:

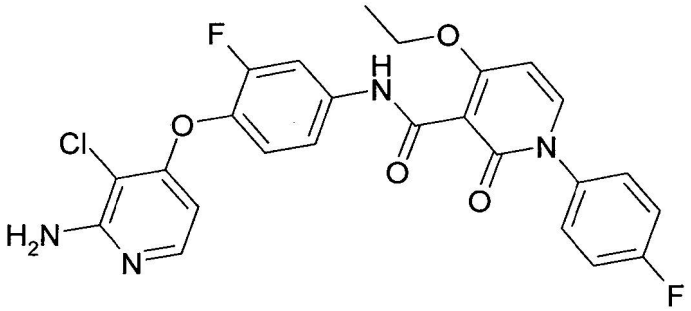
J. Zhang et al., Cancer Res. 2008, 68, 6680;
L. Liu et al., J. Med. Chem. 2008.51, 3688.

Este compuesto basado en quinolina que tiene el grupo principal 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida



inhibe las enzimas tanto Met como RON y demuestra actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto colorrectal en ratones.

Bristol-Myers Squib describe BMS-777607



como un nuevo inhibidor selectivo y oralmente eficaz basado en piridina de la superfamilia quinasa Met/RON que ha avanzado a la fase I de ensayos clínicos (GM Schroeder et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 1251).

Por consiguiente, el compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo, de pulmón, páncreas, tiroides, vejiga o colon), enfermedades mieloides (por ejemplo, leucemia

mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma de colon velloso).
Los tumores incluyen además leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de páncreas y/o de mama.

El compuesto de acuerdo con la invención es además adecuado para el tratamiento de inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 1).

Las enfermedades hiperproliferativas similares al cáncer deben considerarse cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer epitelial escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular similar al cáncer es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. La presente invención, por lo tanto, se refiere al compuesto de acuerdo con la invención como medicamento y/o principio activo de medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y al uso del compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un producto farmacéutico para la tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y a un proceso para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración del compuesto de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad de tal administración.

Se puede demostrar que el compuesto de acuerdo con la invención tiene una acción antiproliferativa. El compuesto de acuerdo con la invención se administra a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, inhibir el rechazo al trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. El presente compuesto es adecuado para fines profilácticos o terapéuticos. Como se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse a tanto la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de la proliferación/vitalidad se logra mediante la administración del compuesto de acuerdo con la invención antes del desarrollo de una enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral. Alternativamente, el compuesto se usa para el tratamiento de enfermedades en curso estableciendo o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante pruebas in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se incuba con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la proliferación celular, vitalidad celular o migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro pueden llevarse a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se determina la cantidad de células que permanecen después del tratamiento.
La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente considerablemente para reducir la población celular no deseada en el tejido objetivo, mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que haya tenido lugar una reducción considerable, por ejemplo una reducción de por lo menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células indeseadas en el cuerpo.

Hay muchas enfermedades asociadas con la desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes. El compuesto de acuerdo con la invención es adecuado para el tratamiento de varias afecciones en las que hay proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias a la capa íntima de un vaso sanguíneo, dando como resultado un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales.

Las enfermedades vasculares de injerto oclusivas de interés incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de injerto, estenosis de injerto de vena, reestenosis protésica perianastomática, reestenosis después de la angioplastia o colocación de stent, y similares.

Adicionalmente, el compuesto de acuerdo con la invención puede usarse para lograr efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes y/o para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes.

El término "método" se refiere a los modos, medios, técnicas y procedimientos para lograr una tarea dada, incluyendo, sin limitación, los modos, medios, técnicas y procedimientos que o se conocen para, o se desarrollan

fácilmente a partir de modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los practicantes de técnicas químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas.

El término "administrar" como se usa en la presente se refiere a un método para unir el compuesto de la presente invención y una quinasa objetivo de manera tal que el compuesto puede afectar a la actividad enzimática de la quinasa ya sea directamente; es decir, interactuando con la misma quinasa o indirectamente; es decir, interactuando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Como se usa en la presente, la administración puede realizarse o in vitro, es decir, en un tubo de ensayo, o in vivo, es decir en células o tejidos de un organismo vivo.

En la presente, el término "tratar" incluye abrogar, inhibir sustancialmente, ralentizar o revertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o prevenir sustancialmente la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En la presente, el término "prevenir" se refiere a un método para impedir que un organismo adquiera un trastorno o enfermedad en primer lugar.

Para el compuesto usado en esta invención, se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares una cantidad terapéuticamente eficaz, también referida en la presente como una dosis terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya la IC50 o la IC100 según se determina en cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar con más precisión las dosis útiles en humanos. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos in vivo. Usando estas pautas iniciales un experto en la técnica podría determinar una dosificación eficaz en humanos.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la LD50 y la ED50. La proporción de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre LD50 y ED50. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación que no sea tóxico para uso en humanos. La dosificación se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del paciente, (ver, por ejemplo, Fingl et al., 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, página 1).

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de plasma del compuesto activo que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosificaciones de pacientes habituales para administración oral varían de aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, comúnmente de aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 150-700 mg/kg/día y lo más preferible de aproximadamente 250-500 mg/kg/día.

Preferiblemente, los niveles séricos terapéuticamente efectivos se alcanzarán administrando múltiples dosis cada día. En casos de administración local o ingesta selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración de plasma. Un experto en la técnica será capaz de optimizar dosificaciones locales terapéuticamente eficazs sin una experimentación excesiva.

Las enfermedades o trastornos preferidos que el compuesto descrito en la presente puede ser útil para prevenir, tratar y/o estudiar son trastornos proliferativos celulares, especialmente cáncer como, pero no limitado a, papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma testicular, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer gástrico , carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

ESTADO DE LA TECNICA

Otros derivados heterocíclicos y su uso como agentes antitumorales se han descrito en la WO 2006/116713 A1 .

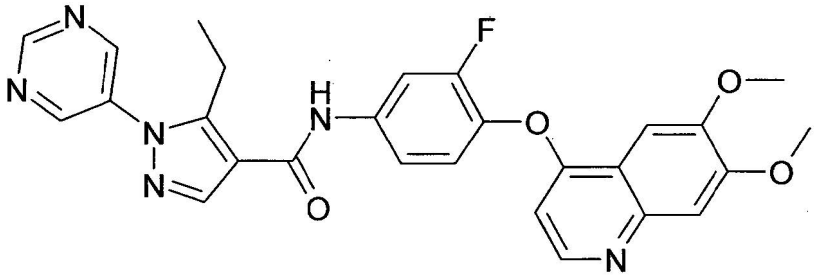
S. Rapepel et al. describen inhibidores de la tirosina quinasa del receptor RON potentes en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 2745-2749 como posibles agentes terapéuticos contra el cáncer.

La WO 2007/146824 A2 describe otros compuestos de quinolina como inhibidores del receptor tirosina quinasa.

La EP 2 423 208 A1 describe otras 1-nitrógeno-heterociclil-2-carboxamidas como inhibidores de la tirosina quinasa del receptor Axl.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al compuesto N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



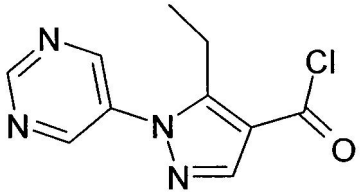
y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos del compuesto. El término solvatos del compuesto se entiende que significa aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Por supuesto, la invención también se refiere a los solvatos de las sales.

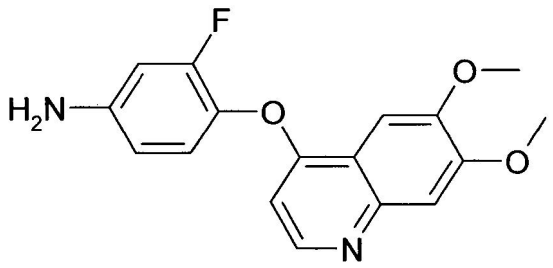
El término derivados farmacéuticamente utilizables se entiende que significa, por ejemplo, las sales del compuesto de acuerdo con la invención y también los denominados compuestos profármaco. El término derivado de profármaco se entiende que significa el compuesto de acuerdo con la invención que se ha modificado por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinde rápidamente en el organismo para formar el compuesto eficaz de acuerdo con la invención.
Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables del compuesto de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.
Adicionalmente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:
tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención se refiere a N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. y sales de la misma, y a un proceso para la preparación de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de la misma, caracterizados porque



se hace reaccionar con



y/o
N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se convierte en una de sus sales.

La N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme- Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo las condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso en la presente de variantes conocidas per se que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

La N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se puede obtener preferiblemente haciendo reaccionar cloruro de 5-etil-1-pirimidin-5-il-pirazol-4-carbonilo con 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoroanilina.

En el cloruro de 5-etil-1-pirimidin-5-il-pirazol-4-carbonilo, el Cl puede reemplazarse por Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado, como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi que tenga 1-6 átomos de C (preferiblemente metil-sulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tenga 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

La reacción generalmente se lleva a cabo en presencia de un agente de enlace a ácido, preferiblemente una base orgánica, como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.
La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30º y 140º, normalmente entre -10º y 90º, en particular entre aproximadamente 0º y aproximadamente 70º . Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, como etilenglicol monometilo o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como cetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.
Se da preferencia particular a piridina, acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

El mencionado compuesto de acuerdo con la invención puede usarse en su forma final no de sal. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso del compuesto en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables del compuesto de acuerdo con la invención se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. En el caso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando el compuesto con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto incluyen las siguientes:

acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no se pretende que represente una restricción.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no se pretende que represente una restricción.

Las sales de adición de ácido de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se entiende que significa un ingrediente activo que comprende N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi))-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que generalmente sea conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica).. Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se ha descrito anteriormente y llenando con ella cáscaras de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o solubilizante, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Adicionalmente, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar de igual manera en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, goma natural y sintética, como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando la mezcla completa para proprocionar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de una máquina de producción de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se deshacen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de moldeo de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa luego para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego pueden presionarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera.

Los líquidos orales, como por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivos del sabor como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se extienda o retrase, como por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

La N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizable de la misma también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

La N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizable de la misma también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamento dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspartamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales de palmitoilo. El compuesto puede además acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como emplastes independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede administrarse desde el emplaste mediante iontoforesis, como se describe en términos

generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación para dar una ungüento, el ingrediente activo puede emplearse o con una base de crema parafínica o una miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas para los ojos, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan comprimidos oblongos, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales de un recipiente que contiene el polvo que se mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particuladas, que pueden generarse mediante dvarios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales, y almacenarse en estado congelado en seco (liofilizado), de tal manera que solo sea necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua con propósito de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Ni que decir tiene que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida depende de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia es determinada por el doctor o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está habitualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se.* Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros

farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste de paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de la misma, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
(b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo del medicamento adicional.

El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, cada una con una cantidad eficaz de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidina).5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de la misma, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo del medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

USO

La invención se refiere a N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida para el uso en el tratamiento del cáncer, choque séptico, Glaucoma de Ángulo Abierto Primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere al uso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, choque séptico, Glaucoma de Ángulo Abierto Primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

La N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada como ingrediente activo para productos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento y control de enfermedades del cáncer y enfermedades inflamatorias.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos como anti IgM induzcan una respuesta celular como expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.
La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente considerablemente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido objetivo a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que haya tenido lugar una reducción considerable, por ejemplo una de por lo menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre varias vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señal, se pueden utilizar compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105).) El compuesto de acuerdo con la invención también se puede usar como reactivo para analizar las rutas de transducción de señales dependientes de quinasas en modelos de animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de quinasas es una técnica que es bien conocida por los expertos en la técnica. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de quinasas usando sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína de mielina

básica, se describen en la bibliografía (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., JR 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de quinasas, hay disponibles varios sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de placa flash, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con yATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radiactiva disminuida, o ninguna en absoluto. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y polarización por fluorescencia (FP) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AB). El fosfo-AB enlaza solamente con el sustrato fosforilado. Este enlace se puede detectar por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

La presente invención abarca el uso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y cáncer de colon con carcinoma de pulmón. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

También está abarca el uso de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o control de una enfermedad inducida por tumores en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo con necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad particular y puede determinarse por la persona experta en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

Se da preferencia particular al uso para el tratamiento de una enfermedad, donde la enfermedad de cáncer es un tumor sólido.

El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

También se da preferencia además al uso para el tratamiento de un tumor de la sangre y del sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de patologías óseas, donde la patología ósea proviene del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

La N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida también puede administrarse al mismo tiempo que otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular frente a la afección que se está tratando.

El presente compuesto también es adecuado para su combinación con agentes anticancerosos conocidos. Estos agentes anticancerosos conocidos incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de angiogénesis adicionales. Los presentes compuestos son particularmente adecuados para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

"Moduladores del receptor de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlace del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero no están limitados a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

"Moduladores del receptor de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlace de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores del receptor de retinoides" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlace de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores del receptor de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida .

"Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que dan como resultado la muerte celular principalmente a través de acción directa sobre la función celular o inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no están limitados a, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatin, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminedicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino(II)], diarisidinilspermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecilo)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina,antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicin, elinafide, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (ver WO 00/50032).

Los ejemplos de inhibidores de microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecan, hipcaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exobencilidenochartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano [3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915 , BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietoposido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(di-metilamino)etil] -N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil] -5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino) -7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

"Agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001 y antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sodio fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mannohepto-piranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b]-1,4-tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-Lglutámico, aminopterin, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen anticuerpos monoclonales para factores de crecimiento distintos de los enumerados bajo "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, y genes supresores de tumores, como p53, que pueden administrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (ver Patente US Nº 6.069.134, por ejemplo).

Prueba para la inhibición de RON

Inhibición de pRON inducida por MSP (proteína estimulante de macrófagos) en ensayos celulares

Para determinar la potencia y la eficacia de los inhibidores de quinasa RON en la inhibición de la

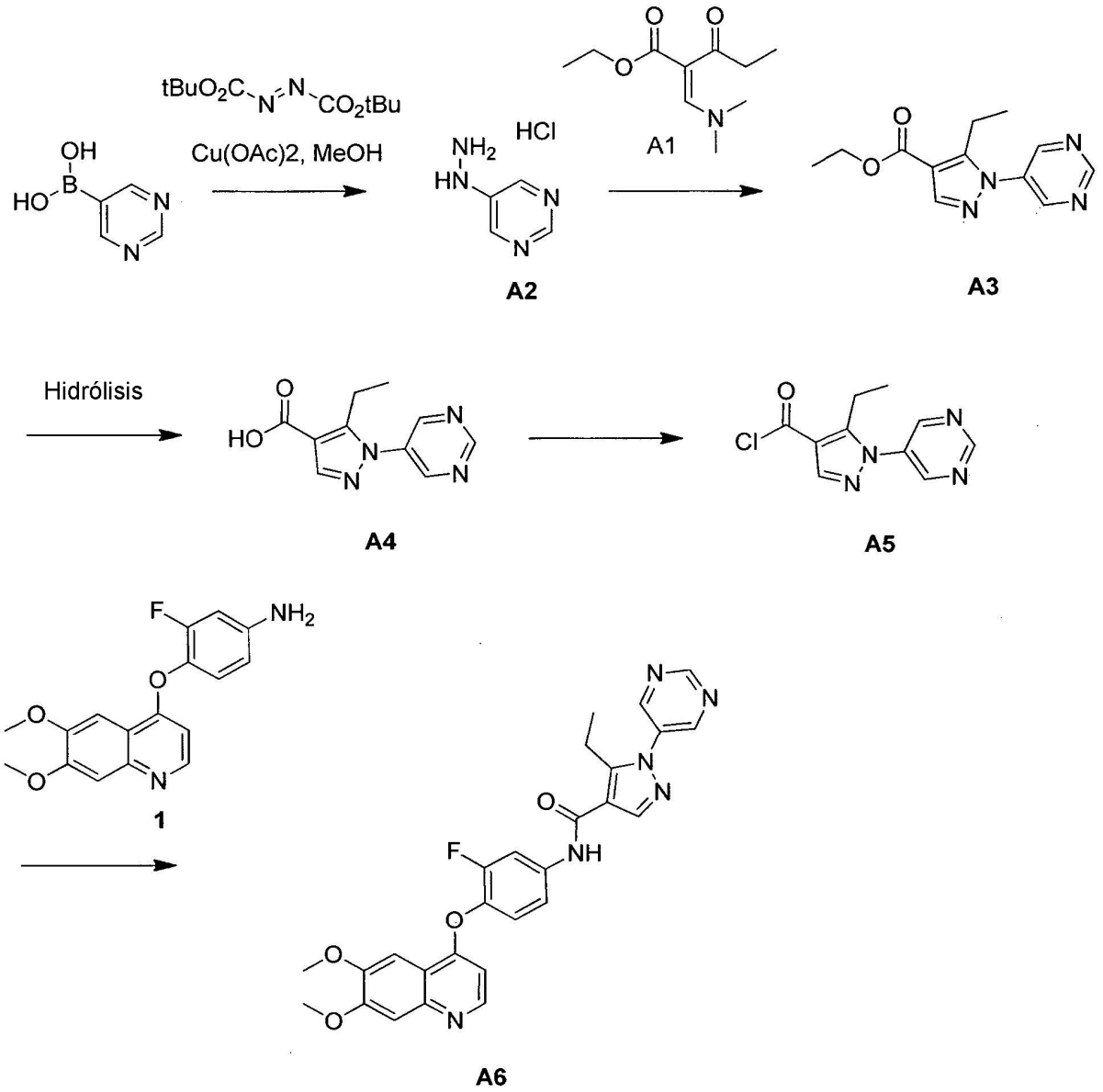
fosforilación de RON inducida por ligando, se ensayó N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida en ensayos basados en células como se describe a continuación. La inhibición de pRON inducida por ligando (fosfoRON) en células MDA-MB453 (ensayo de electroquimioluminiscencia basado en células (ECLA)): las células MDA-MB453 (DSMZ ACC65) se privaron de suero, se pretrataron con 100 µM de ortovanadato de sodio (1 h, 37º C, 5% de CO_2) y se pre-incubaron con compuestos (diluciones en serie, partiendo de una concentración de 30 µm) en medio libre de suero durante 45 min a 37º C, 5% de CO_2. Las células se estimularon con 250 ng/ml de MSP (R&D Systems, #4306-MS) durante 20 min, los sobrenadantes se descartaron y las células se lisaron en tampón de lisis NP-40 frío (1% de NP-40, 20 mM de Tris, pH 8,0, NaCl137 mM, 10% de glicerola, EDTA 2 mM, conjunto de cóctel inhibidor de proteasa III (Calbiochem), conjunto de cóctel inhibidor de fosfatasa II (Calbiochem)). Se bloquearon placas de 96 pocillos MA6000 (MSD, #L15XB) con 3% de bloque A (MSD) en PBS, pH 7.4, 0,05% de Tween20 y se recubrieron con anticuerpo de captura específico de RON (R&D Systems, # MAB691). Se añadieron los lisados celulares y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente (RT). Se usaron anticuerpos de tirosina anti-fosfo biotinilados (R&D Systems, # BAM1676) y reactivo de estreptavidina con etiqueta sulfo (MSD, #R32AD) para la detección.

Ensayo In-Vitro (Enzima) para la Determinación de la Eficacia de los Inhibidores de los Efectos Mediados por RON quinasa

El ensayo de quinasa se llevó a cabo como ensayo FlashPlate de 384 pocillos. Como placas de prueba se usaron placas de microtitulación FlashPlate recubiertas con estreptavidina de 384 pocillos de Perkin Elmer (USA). Los componentes de la reacción de quinasa se pipetearon en la placa de ensayo. Se incubaron 4,5 nM de RON quinasa recombinante humana GST etiquetada (Life technologies), 500 nM de substrato peptídico biotinilado RDILDREYYSVQQHRH-amida (sustrato peptídico derivado del sitio de autofosforilación, hecho a medida) y 2 µM de ATP (con 0.5 µCi de <33> P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50 µl (50 mM de HEPES, 5 mM de MgCl2, 2 mM de DTT, 0,1% de BSA, 0,01% de Igepal®CA630, 1% de DMSO, pH 7.5) en presencia o ausencia de sustancia de prueba (10 concentraciones) a 22º C durante 30 min. La reacción se detuvo usando 50 µl de solución de EDTA 200 mM. Después de la incubación durante 80 minutos adicionales a temperatura ambiente, se eliminaron los sobrenadantes mediante succión, y los pocillos se lavaron tres veces con 100 µl de solución de 0,9% de NaCl 0,9% cada vez. La radioactividad se midió usando un contador de centelleo Topcount (PerkinElmer, USA). Los valores de IC50 se calcularon usando el explorador de Ensayo (Tabla X).

La preparación de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se lleva a cabo de manera análoga al Esquema 1 siguiente.

La 5-hidrazinilpirimidina **A2** se obtiene por reacción catalizada por cobre de ácido pirimidin-5-borónico con di-terc-butil-azodicarboxilato. La reacción posterior de **A2** con **A1** produce el pirazol **A3.** Finalmente, la hidrólisis de **A3** y la posterior formación de cloruro de ácido produce **A5.** La reacción de anilina **1** y cloruro de ácido **A5** se lleva a cabo en presencia de una base como piridina y opcionalmente en un solvente inerte como DCM. El cloruro de ácido **A5** puede prepararse a partir de ácido carboxílico mediante procedimientos estándar, usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo como reactivos. Alternativamente, se puede acoplar ácido carboxílico **A4** directamente con anilina **1** bajo procedimientos estándar, como usando HBTU o HATU para dar **A6.**



Esquema 1

Preparación de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida:

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en el Ejemplo que siguen son:

ACN (acetonitrilo); br (amplio); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); DCM (diclorometano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq. (equivalente); ES (electrospray); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HCl (ácido clorhídrico); HOAc (ácido acético); KOH (hidróxido de potasio); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); $NaHCO_3$ (hidrogenocarbonato de sodio); NMR (resonancia magnética nuclear; PE (éter de petróleo); RT (temperatura ambiente);. sat. aq. (acuoso saturado);. SiO_2 (gel de sílice); THF (tetrahidrofurano).

<u>Paso 1:</u> 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxopentanoato de etilo (A1)

Se añadió lentamente dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (19,9 g, 166,5 mmol, 1,2 eq.) al éster etílico de ácido 3-oxopentanoico (20 g, 139 mmol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, la

mezcla se concentró bajo presión reducida. El crudo (28,5 g) se usó sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] 7.57 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 7.1, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1, 3H), 1.02 (t, J = 7.4, 3H).

Paso 2: hidrocloruro de 5-hidrazinilpirimidina (A2)

En un recipiente a presión, se calentaron ácido pirimidin-5-borónico (10 g, 80,7 mmol, 1 eq.), di-terc-butil-azodicarboxilato (18,6 g, 80,7 mmol, 1 eq.), acetato de cobre anhidro (II) (0,5 g, 2,7 mmol, 0,033 eq) en metanol seco (320 ml) a 60º C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico y se lavó con solución sat. aq.de $NaHCO_3$. y salmuera La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para producir el intermedio di-terc-butil 1-(pirimidin-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato.

El intermedio se resolvió en dioxano (130 ml) y se añadió lentamente HCl 4M en dioxano (150 ml, 592 mmol, 10,5 eq.). Después de 30 horas a RT, el sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico. El sólido se secó al vacío produciendo A2 (9,3 g, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] 10.43 (br.s, 1H), 9.05 (br.s, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 2H). MS (ES) $C_4H_6N_4$ requiere: 110, encontrado: 111 $(M+H)^+$.

Paso 3: 5-etil-1- (pirimidin-5-il) -1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (A3)

A una solución de **A2** (5,5 g, 37,5 mmol, 1 eq.) en EtOH seco (150 ml) se añadió Cs_2CO_3 (12,3 g, 37,5 mmol, 1 eq.). Después de 10 minutos a RT, se añadió **A1** (7,1 g, 35,6 mmol, 0,95 eq) y la mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío.

El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/Et_2O = 100:0 a 1:1) para dar el producto deseado **A3** (2,86 g, 31%); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) $C_{12}H_{14}N_4O_2$ requiere: 246, encontrado: 247 $(M+H)^+$.

Paso 4: ácido 5-etil-1- (pirimidin-5-il) -1H-pirazol-4-carboxílico (A4)

A una solución de **A3** (2,3 g, 9,3 mmol, 1.0 eq.) en THF (250 ml) se añadió una solución de KOH (1.,5 g, 18,79 mmol, 2 eq.) en agua (250 ml). La mezcla se agitó a 55º C durante 18 horas y luego se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP-flash (agua, luego agua / ACN = 100:0 a 95:5) produciendo **A4** (1,7 g, 85%); ^{1}H NMR (300 MHz, óxido de deuterio, 300 K) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 2.94 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) $C_{10}H_{10}N_4O_2$ requiere: 218, encontrado: 219 $(M+H)^+$.

Paso 4: N-(4-((6,7-Dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (A6)

Una solución de **A4** (1400 mg, 6,42 mmol, 1,2 eq.) En $SOCl_2$ (70 ml) se calentó durante 3 horas a 80º C. Los solventes se eliminaron en vacío, el material en bruto se resolvió en tolueno seco y se evaporó de nuevo bajo presión reducida para producir el cloruro de ácido **A5.**

El cloruro de ácido **A5** se resolvió en piridina seca (50 ml) a 0º C y se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina **1** (1680 mg, 5,35 mmol, 1,0 eq.). Después de agitar a RT durante 12 horas, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 100:0 a 20:1), seguido de RP-HPLC (columna: C18), usando H_2O y ACN como eluyentes, las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **A6** (1,18 g, 2,29 mmol, 43%) como un polvo blanco.
Para preparar la sal de HCl, **A6** se resolvió en ACN (40 ml) y agua (20 ml). Después de añadir HCl acuoso (c=1 mol/l, 2,29 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 1 hora, la mezcla se liofilizó produciendo la sal de HCl de **A6** ; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] 10.49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1 H), 8.13 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.58 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.02 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) $C_{27}H_{23}FN_6O_4$ requiere: 514, encontrado: 515 $(M+H)^+$.

Los valores de IC_{50} de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida ("A6") según la invención que inhiben RON

Tabla X

Compuesto Nº	Ensayo enzimático RON IC_{50} [nM]	ensayo celular RON IC_{50} [nM]
"A6"	30	8.1

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

Ejemplo A: viales de inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 con ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: comprimidos

Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de una manera convencional para producir comprimidos de manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se prensan de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

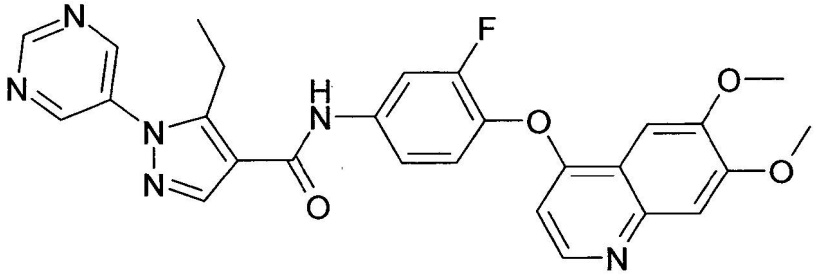
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

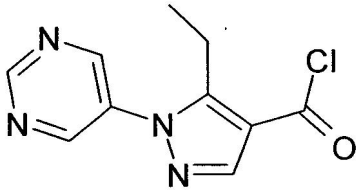
Reivindicaciones

1. El compuesto N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

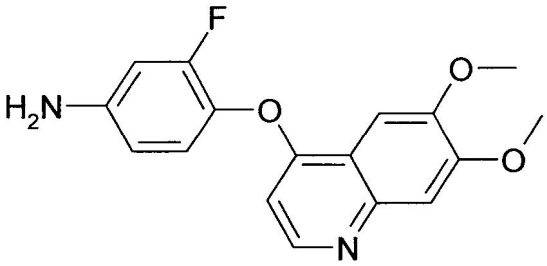


y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las proporciones.

2. Un Proceso para la preparación de N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, **caracterizado porque**



se hace reaccionar con



y/o
N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se convierte en una de sus sales.

3. Medicamentos que contienen por lo menos N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

4. N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento del cáncer, choque séptico, Glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.

5. N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógenos, 2) modulador del receptor de andrógenos, 3) modulador de receptores retinoides, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa del VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.

6. N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-etil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida y/o sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógenos, 2) modulador del receptor de andrógenos, 3) modulador de receptores retinoides, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa del VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.