

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 706**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2010 E 15189570 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3009428**

54 Título: **Compuesto de diamino-carboxamida heterocíclica**

30 Prioridad:

08.05.2009 JP 2009113936

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

14.05.2018

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP y
KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SHIMADA, ITSURO;
KUROSAWA, KAZUO;
MATSUYA, TAKAHIRO;
IIKUBO, KAZUHIKO;
KONDOH, YUTAKA;
KAMIKAWA, AKIO;
TOMIYAMA, HIROSHI y
IWAI, YOSHINORI**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 667 706 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

Compuesto de diamino-carboxamida heterocíclica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de diamino-carboxamida heterocíclica para su uso en un método para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda o leucemia mielocítica crónica atípica.

10 Técnica anterior

El cáncer de pulmón se produce por el crecimiento desordenado de células de la tráquea, bronquiales y/o alveolares como resultado de perder sus funciones normales. El número de personas que mueren de cáncer de pulmón es el mayor de las muertes totales por cáncer (17 %), y en el mundo aproximadamente 1,3 millones de personas mueren de cáncer de pulmón cada año.

El tratamiento para el cáncer de pulmón se divide en tres categorías principales: operación quirúrgica (terapia quirúrgica), agente antineoplásico (quimioterapia) e irradiación radiactiva (radioterapia), pero la eficacia del tratamiento variará dependiendo del tipo de tejido del cáncer de pulmón. Por ejemplo, aunque un diagnóstico exacto del cáncer de pulmón se hace por un patólogo basándose en su diagnóstico citohistopatológico en un espécimen de microscopio, el cáncer de pulmón de células pequeñas, que constituye aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer de pulmón, frecuentemente ha alcanzado una etapa avanzada en el momento del descubrimiento debido a que generalmente tiene un alto grado de tumor maligno y rápidamente crecerá y se diseminará y frecuentemente metastatizará a otros órganos. Por este motivo, frecuentemente se usa quimioterapia y/o radioterapia para el tratamiento de este cáncer, pero el pronóstico es malo debido a que el cáncer de pulmón de células pequeñas frecuentemente volverá a presentarse aunque sea relativamente sensible a estas terapias. Por otra parte, en el caso de cáncer de pulmón de células no pequeñas, que constituye el resto de aproximadamente el 80 %, la terapia quirúrgica se considera para su uso hasta una cierta etapa, pero hay poca oportunidad de usar operación quirúrgica en las etapas posteriores en las que la quimioterapia y/o la radioterapia principalmente se usan para el tratamiento.

Así, en cualquier tipo de cáncer de pulmón, la quimioterapia es una opción importante para el tratamiento.

La ALK (cinasa de linfoma anaplásico) es una tirosina cinasa de receptor y es una proteína que tiene una región transmembranaria en la parte central, flanqueada por una región de tirosina cinasa en el lado del extremo carboxilo y una región extracelular en el lado del extremo amino. Se ha informado previamente de que la ALK de longitud completa se expresa en varios tipos de células cancerosas de origen ectodérmico (por ejemplo, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de mama, melanoma) (Documento no de patente 1). En algunos casos de linfoma maligno humano, también se ha informado que el gen ALK está fusionado con otro gen (por ejemplo, gen NPM, gen CLTCL, gen TFG, gen TPM3, gen ATIC y gen TPM4) como resultado de translocalización cromosómica, y así produce una tirosina cinasa de fusión oncogénica (Science, vol. 263, p. 1281, 1994; Blood, vol. 86, p. 1954, 1995; Blood, vol. 95, p. 3204, 2000; Blood, vol. 94, p. 3265, 1999; Oncogene, vol. 20, p. 5623, 2001). También en el caso de tumor miofibroblástico inflamatorio se sabe que el gen ALK está fusionado con otro gen (por ejemplo, gen CARS, gen SEC31L1 y gen RanBP2) como resultado de translocalización cromosómica, y así produce una tirosina cinasa de fusión (Laboratory Investigation, a journal of technical methods and pathology, vol. 83, p. 1255, 2003; International Journal of Cancer, vol. 118, p. 1181, 2006; Medicinal Research Reviews, vol. 28, p. 372, 2008). La mayoría de las moléculas componentes que van a fusionarse con ALK tienen un dominio formador de complejo, y los productos de fusión generados también parece que ellos mismos forman complejos. Esta formación de complejos induciría el descontrol de la actividad de tirosina cinasas ALK y la activación anormal de señales intracelulares, produciendo así canceración (Cellular and Molecular Life Science, vol. 61, p. 2939, 2004; Nature Reviews Cancer, vol. 8, p. 11, 2008).

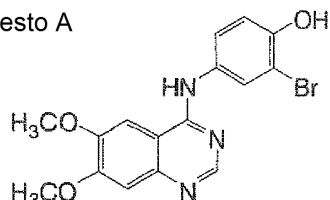
Además, informes recientes han indicado la presencia de una proteína de fusión TPM4-ALK en cáncer esofágico por procedimientos de análisis de proteómica (World Journal of Gastroenterology, vol. 12, p. 7104, 2006; Journal of Molecular Medicine, vol. 85, p. 863, 2007). Además, se confirmó un gen de fusión entre EML4 (4 similar a la proteína asociada a los microtúbulos de equinodermo) y ALK en especímenes de pacientes con cáncer de pulmón, y también se informó que este gen de fusión EML4-ALK tenía tumorigenicidad y es un gen causal de cáncer, y que inhibidores contra su actividad de cinasa suprimen el crecimiento de diversas células en las que se expresa la proteína de fusión EML4-ALK (Documento de patente 1 y Documento no de patente 2). Estos documentos muestran adicionalmente que los inhibidores de la proteína de fusión EML4-ALK son útiles como agentes terapéuticos para el cáncer de pulmón en pacientes con cáncer de pulmón positivos para los polinucleótidos EML4-ALK. Además, en cáncer de pulmón se ha demostrado la presencia de muchas variantes de EML4-ALK (Documento de patente 1; Annals of surgical oncology, vol. 17, p. 889, 2010; Molecular Cancer Research, vol. 7, p. 1466, 2009; Clinical Cancer Research, vol. 15, p. 3143, 2009; Cancer, vol. 115, p. 1723, 2009; Clinical Cancer Research, vol. 14, p. 6618, 2008; Clinical Cancer Research, vol. 14, p. 4275, 2008) y se ha informado de la presencia de TFG-ALK (Cell, vol. 131, p. 1190, 2007) y KIF5B-ALK (Clinical Cancer Research, vol. 15, p. 3143, 2009). Además, se sabe que ha

habido casos en los que EML4-ALK se expresa en pacientes de cáncer de pulmón, además de pacientes de cáncer de colon y pacientes de cáncer de mama (Molecular Cancer Research, vol. 7, p. 1466, 2009).

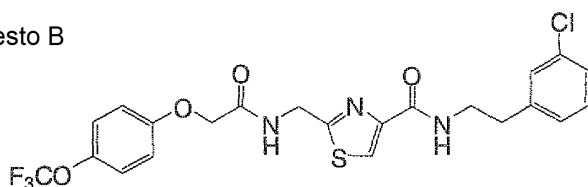
- Además, el Documento de patente 1 muestra los siguientes compuestos A a D (siendo cada uno conocidos como un inhibidor de ALK) como ejemplos de compuestos que tienen actividad inhibitora contra la proteína de fusión EML4-ALK, y también desvela los valores reales de sus actividad inhibitora contra la proteína de fusión EML4-ALK. Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

[Fórmula 1]

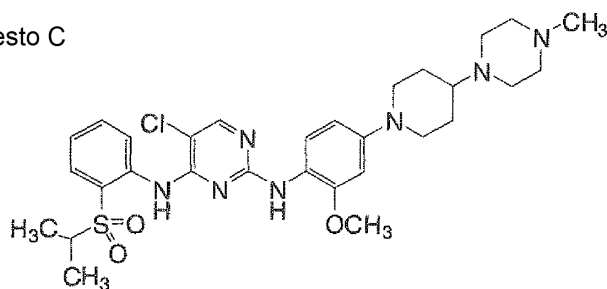
Compuesto A



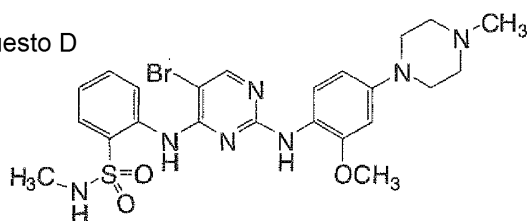
Compuesto B



Compuesto C



Compuesto D



10

Sus nombres químicos respectivos son: 4-[(3'-bromo-4'-hidroxifenil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina (también llamada WHI-P154) para el compuesto A; N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-[(1[4-(trifluorometoxi)fenoxi]acetil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida para el compuesto B; 5-cloro-N⁴-[2-(isopropilsulfonil)fenil]-N²-[2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2,4-diamina (también llamada TAE684) para el compuesto C; y 2-[(5-bromo-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-4-il)amino]-N-metilbencenosulfonamida para el compuesto D.

15

Además, en las células de linfoma que expresan la proteína de fusión de ALK, se ha informado que un compuesto que tiene actividad inhibitora de ALK, WHI-P154 (compuesto A mostrado anteriormente), inhibe el crecimiento celular e induce apoptosis (Documento no de patente 3). Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

20

Asimismo, TAE684 (compuesto C mostrado anteriormente) se conoce como un inhibidor de una proteína de fusión de un gen de fusión entre el gen NPM y el gen ALK.

25

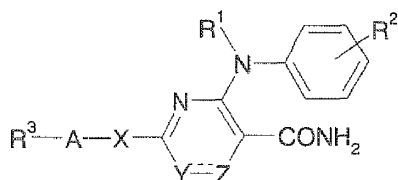
TAE684 se diferencia estructuralmente de los compuestos de la presente invención en que el anillo central intercalado entre dos grupos -NH es un anillo de pirimidina sustituido con cloro.

Además, se ha informado que TAE684 inhibe la diseminación de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) por su actividad inhibitoria contra la proteína de fusión NPM-ALK (Documento no de patente 4). Por otra parte, aunque se describe que los compuestos que incluyen TAE684 tienen actividad inhibitoria contra la cinasa de adhesión focal (FAK) y así son útiles para prevenir y/o tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas, no hay información sobre efectos terapéuticos reales sobre estos cánceres de pulmón (Documento de patente 2). Además, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Se concedieron informes adicionales que mostraban que EML4-ALK se expresa en células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCI-H2228), que TFG-ALK se expresa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y que TAE684 inhibe el crecimiento de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCI-H2228) (Documento de patente 1 y Documentos no de patente 5 y 6).

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria de Syk y es útil como principio activo en agentes para prevenir o tratar una enfermedad en la que participa Syk, tal como alergia, inflamación, enfermedad inmunitaria, trombo y cáncer (Documento de patente 3).

[Fórmula 2]

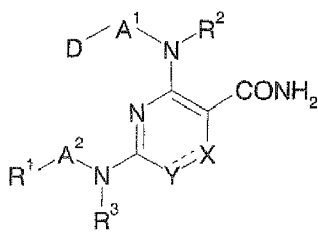


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibitoria contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni se ha sugerido, y no hay divulgación específica sobre efectos terapéuticos sobre el cáncer.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra la proteína cinasa C y es útil como principio activo en agentes para prevenir o tratar una enfermedad en la que la proteína cinasa C participa, tal como complicación diabética, isquemia, inflamación y cáncer (Documento de patente 4).

[Fórmula 3]

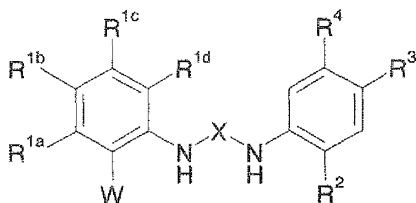


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibitoria contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido, y no hay divulgación específica sobre los efectos terapéuticos sobre el cáncer.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK y la proteína EGFR mutante y es útil como principio activo en agentes terapéuticos para el cáncer que incluyen cáncer de pulmón, etc. (Documento de patente 5).

[Fórmula 4]

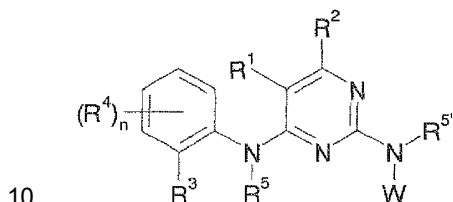


(En la fórmula, -X- es 1,3,5-triazin-2,4-diílo o quinazolin-2,4-diílo que pueden estar sustituidos. Para otros símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

5 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra diversas cinasas que incluyen ALK y es útil para tratar enfermedad proliferativa de células (Documento de patente 6).

[Fórmula 5]

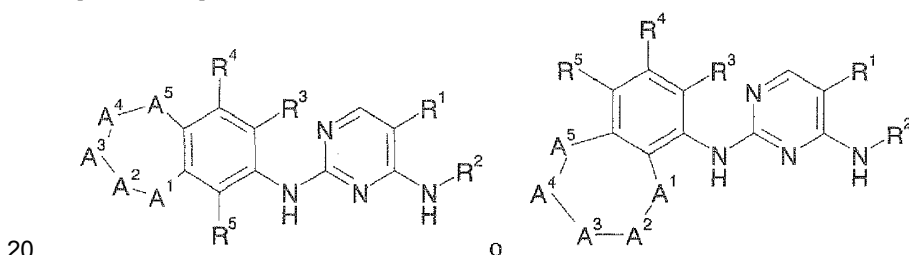


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

15 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra ALK y/o c-Met y es útil para tratar enfermedad proliferativa (Documento de patente 7).

[Fórmula 6]

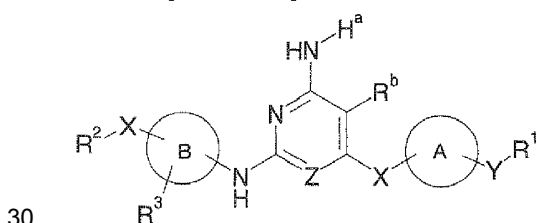


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

25 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra diversas cinasas que incluyen ALK y es útil para tratar enfermedad hiperproliferativa y enfermedad angiogénica (Documento de patente 8).

[Fórmula 7]

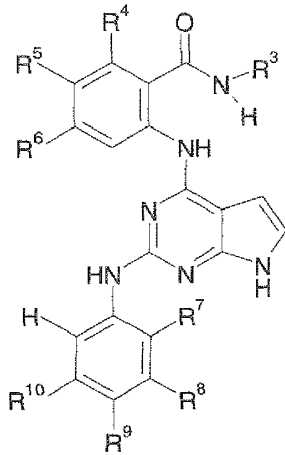


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

35 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitoria contra diversas cinasas que incluyen IGF-1R y ALK y es útil para tratar cáncer (Documento de patente 9).

[Fórmula 8]



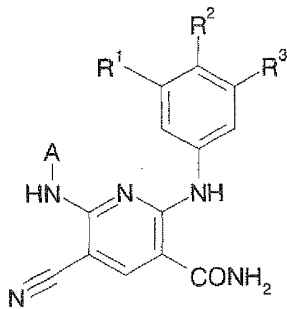
(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

- 5 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora de Syk y es útil para tratar alergia, enfermedad autoinmunitaria, cáncer y crecimiento anormal de células mieloides (Documento de patente 10).

10

[Fórmula 9]



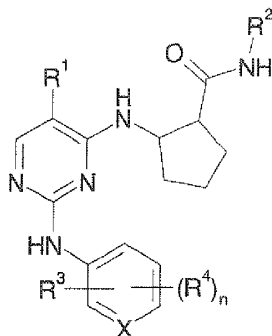
(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

- 15 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido, y no hay divulgación específica sobre los efectos terapéuticos sobre el cáncer.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora contra Aurora-B cinasa y es útil para tratar cáncer, enfermedad infecciosa, inflamación y enfermedad autoinmunitaria (Documento de patente 11).

20

[Fórmula 10]



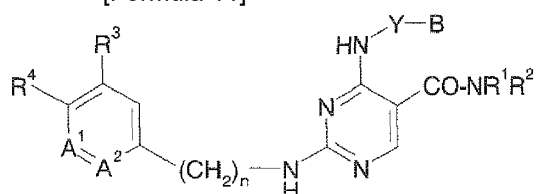
(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

25

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido.

- 5 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora de la activación de STAT6 y actividad inhibidora de la diferenciación de células Th2 y es útil para tratar enfermedad respiratoria, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Documento de patente 12).

[Fórmula 11]



10

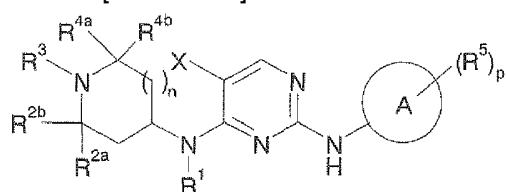
(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido, y no hay divulgación específica sobre los efectos terapéuticos sobre el cáncer.

15

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora de PKC y es útil para tratar alergia, inflamación, diabetes, cáncer y similares (Documento de patente 13).

[Fórmula 12]



20

(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

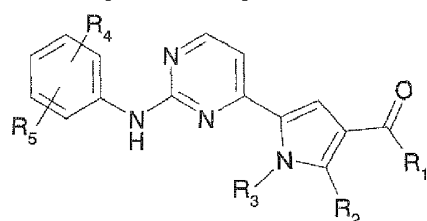
Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido, y no hay divulgación específica sobre los efectos terapéuticos sobre el cáncer.

25

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora contra PLK-1 y PLK-3 y es útil para tratar cáncer, enfermedad proliferativa de células, enfermedad por infección viral, enfermedad autoinmunitaria y enfermedad neurodegenerativa (Documento de patente 14).

30

[Fórmula 13]



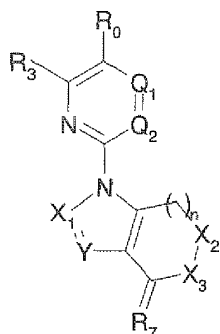
35

(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido.

- 40 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora de HSP-90 y es útil para tratar enfermedad proliferativa de células, cáncer, inflamación, artritis y enfermedad angiogénica (Documento de patente 15).

[Fórmula 14]

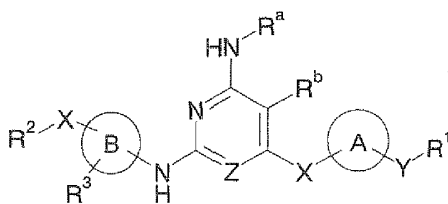


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

- 5 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido.

10 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitora de cinasa ALK, c-Met y Mps1 y es útil para tratar enfermedad hiperproliferativa, cáncer y enfermedad angiogénica (Documento de patente 16).

[Fórmula 15]

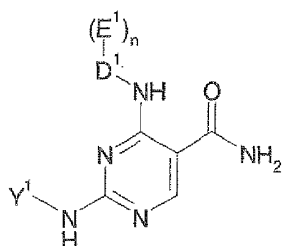


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

- 15 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

20 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitora contra Syk y Jak y es útil para tratar enfermedad cardíaca, inflamación, enfermedad autoinmunitaria y enfermedad proliferativa de células (Documento de patente 17).

[Fórmula 16]

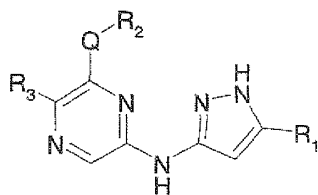


25 (Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido.

30 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitora de IKK y es útil para tratar inflamación, inmunopatía, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad relacionada con la edad, enfermedad cardíaca y disbolismo (Documento de patente 18).

[Fórmula 17]

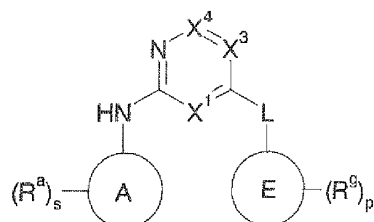


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

- 5 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención. Además, la actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína de fusión EML4-ALK ni se ha desvelado ni sugerido.

- 10 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitora contra diversas cinasas que incluyen ALK y es útil para tratar enfermedad proliferativa de células y cáncer (Documento de patente 19).

[Fórmula 18]

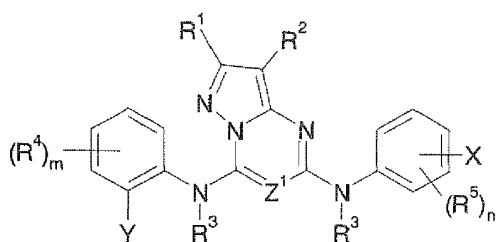


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

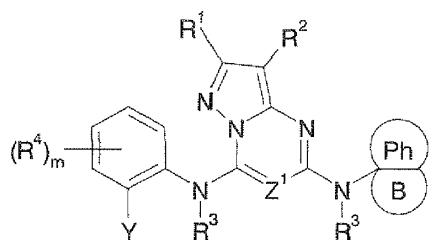
- 15 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

- 20 Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibitora de cinasa ALK, ROS, IGF-1R e InsR y es útil para tratar enfermedad proliferativa de células (Documento de patente 20).

[Fórmula 19]



o

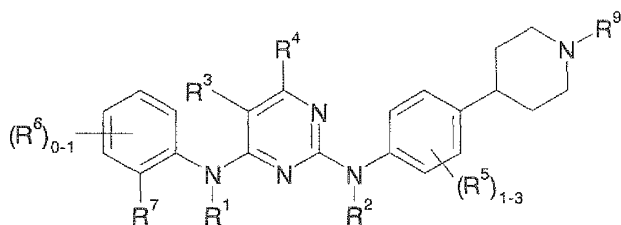


(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

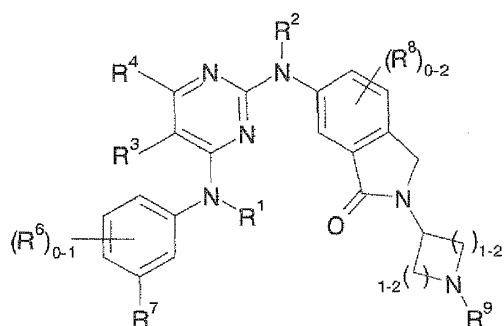
- 25 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

Además, se informa que el siguiente compuesto tiene actividad inhibidora de cinasa ALK, ROS, IGF-1R e InsR y es útil para tratar enfermedad proliferativa de células (Documento de patente 21).

[Fórmula 20]



0

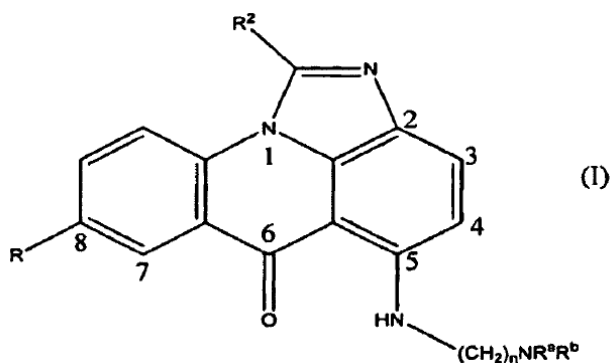


5

(Para los símbolos en la fórmula, véase la publicación.)

10 Sin embargo, no hay divulgación específica sobre los compuestos de diamino-carboxamida heterocíclica según la presente invención.

El Documento de patente 22 divulga compuestos de la siguiente fórmula y sales de los mismos:



15

Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda o crónica, por ejemplo, leucemia mieloide caracterizada por una mutación de FLT3.

20 **Lista de referencias**

Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación de patente europea N°. EP 1914240

25 Documento de patente 2: Publicación internacional N°. WO 2004/080980

Documento de patente 3: Publicación internacional N°. WO 00/75113

Documento de patente 4: Publicación internacional N°. WO 00/76980

Documento de patente 5: Publicación internacional N°. WO 2009/008371

5 Documento de patente 6: Publicación internacional N°. WO 2008/073687

Documento de patente 7: Publicación internacional N°. WO 2008/051547

10 Documento de patente 8: Publicación internacional N°. WO 2009/032703

Documento de patente 9: Publicación internacional N°. WO 2009/020990

Documento de patente 10: Publicación de patente japonesa N°. 2008-13499

15 Documento de patente 11: Publicación internacional N°. WO 2008/077885

Documento de patente 12: Publicación internacional N°. WO 2004/002964

20 Documento de patente 13: Publicación internacional N°. WO 2009/012421

Documento de patente 14: Publicación internacional N°. WO 2009/040399

Documento de patente 15: Publicación internacional N°. WO 2008/024974

25 Documento de patente 16: Publicación internacional N°. WO 2009/032694

Documento de patente 17: Publicación internacional N°. WO 2009/136995

30 Documento de patente 18: Publicación internacional N°. WO 2009/089042

Documento de patente 19: Publicación internacional N°. WO 2009/143389

Documento de patente 20: Publicación internacional N°. WO 2009/126514

35 Documento de patente 21: Publicación internacional N°. WO 2009/126515

Documento de patente 22: Publicación internacional N°. WO 2008/016660

Documentos no de patente

40

Documento no de patente 1: International Journal of Cancer, vol. 100, p. 49, 2002

Documento no de patente 2: Nature, vol. 448, no. 2, p. 561, 2007

45 Documento no de patente 3: Laboratory Investigation, vol. 85, p. 1544, 2005

Documento no de patente 4: Proceedings of the National Academy of Science, vol. 104, no. 1, p. 270, 2007

50 Documento no de patente 5: Cell, vol. 131, p. 1190, 2007

Documento no de patente 6: Proceedings of the National Academy of Science, vol. 104, no. 50, p. 19936, 2007

Sumario de la invención

55 Problemas técnicos

La presente invención proporciona 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida o una sal de la misma para su uso en un método para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda o leucemia mielocítica crónica atípica.

60

Solución a los problemas

65 Como resultado de amplios e intensos estudios sobre compuestos útiles como principios activos en composiciones farmacéuticas para la terapia del cáncer, los inventores de la presente invención han encontrado que el compuesto de diamino-carboxamida heterocíclica para su uso en la presente invención tiene excelente actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína FLT3.

Este hallazgo condujo a la finalización de la presente invención.

5 Concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo para su uso en un método para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda o leucemia mielocítica crónica atípica, en el que dicho compuesto es 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

10 Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá ahora más abajo en más detalle.

Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

15 El término “alquilo inferior” se refiere a alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo abreviado como “C₁₋₆”). Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Otra realización es alquilo C₁₋₄, y otra realización más es metilo, etilo o isopropilo.

20 El término “alqueno inferior” se refiere a un grupo monovalente de una cadena de hidrocarburo C₂₋₆ lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace. Ejemplos incluyen vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, etc. Otra realización es isopropenilo.

25 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico saturado C₃₋₁₀ opcionalmente conectado, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, adamantilo, etc. Otros ejemplos incluyen aquellos parcialmente insaturados, tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclooctadienilo, biciclo[3.1.1]heptenilo, etc.

30 El término “amino cíclico” se refiere a un grupo monovalente de una amina cíclica no aromática monocíclica de 3 a 8 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y adicionalmente puede tener uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que al menos un átomo de nitrógeno tiene una mano de unión. Ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, tiazepanilo y similares. Alternativamente, otra realización es un grupo monovalente de una amina cíclica no aromática monocíclica que 5 o 6 miembros. Otra realización más es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. Debe observarse que un anillo tal puede estar conectado, como se ejemplifica por 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo y similares, o puede tener un enlace insaturado en parte del anillo, como se ejemplifica por dihidropirrolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirazilo o similares.

40 El término “anillo heterocíclico no aromático” se refiere a un grupo monovalente de un anillo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, azocanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, tiazepanilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirranilo y similares. Otra realización es un grupo monovalente de un anillo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros. Debe observarse que un anillo tal puede estar conectado, como se ejemplifica por 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo o similares, o puede tener un enlace insaturado en parte del anillo, como se ejemplifica por dihidropirrolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirazilo o similares.

50 El término “anillo heterocíclico aromático” se refiere a un grupo monovalente de un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, furilo, 1,2,4-oxadiazolilo y similares. Otra realización es piridilo, imidazolilo o pirazolilo. Otra realización más es piridilo.

55 El término “anillo condensado bicíclico” se refiere a (a) un grupo monovalente de un anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros en el que uno de los dos anillos del anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el otro de los dos anillos es un anillo de benceno (siempre que se excluya benzodioxolilo), (b) un grupo monovalente de un anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros en el que uno de los dos anillos del anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros es cicloalquilo C₅₋₇, y el otro de los dos anillos es un anillo de benceno, o (c) azuleno. Otra realización es un grupo monovalente de un anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros en el que uno de los dos anillos del anillo condensado bicíclico de 9 a 11 miembros es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el otro de los dos anillos es un anillo de benceno (siempre que se excluya benzodioxolilo), y los ejemplos incluyen quinolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo,

benzofurilo, tetrahidroisoquinolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 3,4-dihidro-1,4-benzoxadinilo, etc. Aún otra realización es azulenilo. Ha de indicarse que cuando uno de los anillos es un anillo heterocíclico monocíclico que tiene un átomo de carbono saturado, estos anillos pueden sustituirse con oxo, tal como se ejemplifica mediante 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxadinilo y 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo.

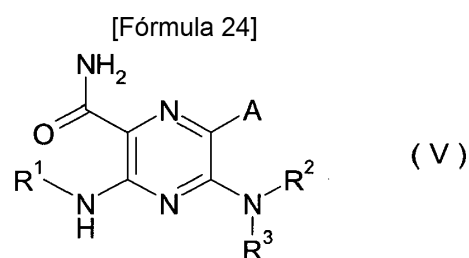
5 El término “polinucleótido de fusión ALK” se refiere a un polinucleótido de fusión en el que el gen ALK está fusionado con otro gen y así expresa una tirosina cinasa de fusión oncogénica. Ejemplos incluyen el polinucleótido de fusión EML4-ALK, polinucleótido de fusión TFG-ALK, polinucleótido de fusión KIF5-ALK, polinucleótido de fusión NPM-ALK, polinucleótido de fusión CLTCL-ALK, polinucleótido de fusión TPM3-ALK, polinucleótido de fusión TPM4-ALK, polinucleótido de fusión ATIC-ALK, polinucleótido de fusión CARS-ALK, polinucleótido de fusión SEC31L1-ALK, polinucleótido de fusión RanBP2-ALK y similares.

15 El término “proteína de fusión de ALK” se refiere a una tirosina cinasa de fusión producida por la expresión del polinucleótido de fusión ALK.

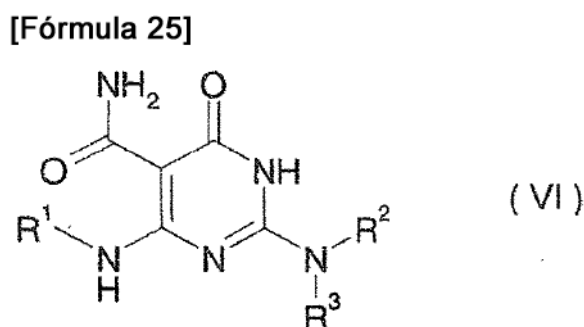
20 El término “polinucleótido de fusión EML4-ALK” se refiere a un polinucleótido de fusión en el que el gen ALK está fusionado con el gen EML4 y así expresa una proteína de fusión de ALK oncogénica, que incluye variantes de la misma, tal como el polinucleótido de fusión EML4-ALK v1 (polinucleótido de SEC ID N°: 1 del Documento de patente 1), el polinucleótido de fusión EML4-ALK v2 (polinucleótido de SEC ID N°: 6 del Documento de patente 1) y el polinucleótido de fusión EML4-ALK v3 (polinucleótido de SEC ID N°: 129 del Documento de patente 1), además de diversas variantes (Annals of surgical oncology, vol. 17, p. 889, 2010, Molecular Cancer Research, vol. 7, p. 1466, 2009, Clinical Cancer Research, vol. 15, p. 3143, 2009, Cancer, vol. 115, p. 1723, 2009, Clinical Cancer Research, vol. 14, p. 6618, 2008, Clinical Cancer Research, vol. 14, p. 4275, 2008, etc.).

25 El término “proteína de fusión EML4-ALK” se refiere a una tirosina cinasa de fusión creada por la expresión del polinucleótido de fusión EML4-ALK.

30 Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la que -X- en la fórmula (I) representa un grupo de fórmula (II) significa un compuesto de fórmula (V) o una sal del mismo.



35 Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la que -X- en la fórmula (I) representa un grupo de fórmula (III) significa un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo.



40 La expresión “puede estar sustituido” pretende significar “sin sustituir” o “que tiene 1 a 5 sustituyentes”. Cuando están sustituidos con una pluralidad de grupos, estos grupos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

La expresión “está (están) sustituido(s)” o “sustituido(s)” pretende significar “que tiene 1 a 5 sustituyentes”. Cuando están sustituidos con una pluralidad de grupos, estos grupos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

45 La expresión “alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos” se refiere a, por ejemplo, alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 7 halógenos iguales o diferentes. Otra realización es alquilo inferior que

puede estar sustituido con 1 a 5 halógenos. Otra realización más es alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 halógenos.

5 La expresión “alquenilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos” se refiere a, por ejemplo, alquenilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 halógenos.

10 6-Etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida puede tener tautómeros y/o isómeros geométricos (incluyendo isómeros cis-trans de compuestos que tienen un grupo de anillo saturado tal como un grupo cicloalquilo), dependiendo del tipo de sus sustituyentes. Incluso cuando 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida aparece en el presente documento solo en una forma de isómero, la presente invención engloba el otro isómero, y también engloba isómeros separados o mezclas de los mismos.

15 Asimismo, sales del compuesto son sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido o de base, dependiendo del tipo de sus sustituyentes. Ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares) o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares), sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares) o con bases orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares), sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos (por ejemplo, acetil-leucina, y similares), además de sal de amonio, etc.

30 Una sal preferida es la sal de ácido hemifumárico. Además, 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida y sales de la misma pueden estar en forma de diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas cristalinas. La presente invención también engloba 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida marcada con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

35 El compuesto y sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos basándose en características derivadas de su estructura esquelética o el tipo de sus sustituyentes.

40 La sal de ácido hemifumárico de 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida también se confirmó para su actividad farmacológica en las siguientes pruebas. A menos que se especifique de otro modo, los ejemplos de prueba mostrados a continuación pueden llevarse a cabo de una manera conocida y, si se usan reactivos y/o kits comercialmente disponibles, pueden llevarse a cabo según las instrucciones adjuntas a estos productos comercialmente disponibles.

45 Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína RET (referencia)

50 Se compró una proteína parcial de solo un dominio de cinasa de la proteína RET de Carna Biosciences Inc., Japón. Se investigó la actividad de fosforilación hacia un sustrato de péptido usando un lector EZ (Caliper). Los compuestos de prueba se mezclaron cada uno con una disolución de proteína para dar 8 concentraciones finales de 100 nM a 0,03 nM, seguido por la adición de un líquido mixto de ATP y péptido de sustrato (Caliper) y reacción durante 30 minutos. La concentración de ATP usada fue 100 µM. Se preparó un líquido de reacción que contenía proteína, pero no compuesto de prueba (en el que el disolvente DMSO solo se añadió al 0,8 % en lugar del compuesto de prueba), seguido de reacción del mismo modo con o sin adición de ATP. En ausencia del compuesto de prueba, se supuso que el pico del péptido de fosforilación sin adición de ATP y con adición de ATP era del 100 % de inhibición y del 0 % de inhibición, respectivamente. La concentración del compuesto de prueba que causó el 50 % de inhibición (valor de Cl_{50}) se calculó por el método de regresión logística.

60 Como resultado, la sal de ácido hemifumárico de 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida mostró actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína RET. La Cl_{50} es de 3,4 nM.

RET (reorganizado durante la transfección) es una tirosina cinasa de receptor y es una proteína que tiene una región transmembranaria en la parte central, flanqueada por una región de tirosina cinasa en el lado del extremo carboxilo y una región extracelular en el lado del extremo amino.

65 Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la actividad inhibidora contra la actividad de cinasa de la proteína FLT3

Se compró una proteína parcial de solo un dominio de cinasa de la proteína FLT3 de Carna Biosciences Inc., Japón, y se realizaron pruebas como en el Ejemplo de prueba 1.

5 Como resultado, la sal de ácido hemifumárico de 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida mostró actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína FLT3. La CI_{50} es de 0,41 nM.

10 FLT3 (tirosina cinasa 3 similar a Fms) es una tirosina cinasa de receptor y es una proteína que tiene una región transmembranaria en la parte central, flanqueada por una región de tirosina cinasa en el lado del extremo carboxilo y una región estructural en el lado del extremo amino.

15 A partir de los resultados del Ejemplo de prueba 2, se confirmó que 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida tiene actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína FLT3. Hasta la fecha, en cuanto al gen FLT3, se habían confirmado mutación puntual activa y mutación de duplicación en tándem interna en la región de yuxtamembrana (FLT3-ITD) en células derivadas de pacientes con leucemia mielocítica aguda, y se ha confirmado la fusión con el gen SPTBN1 en células derivadas de pacientes con leucemia mielocítica crónica atípica (mutación puntual activa y duplicación en tándem interna en la región de yuxtamembrana en leucemia mielocítica aguda: Current Pharmaceutical Design, 2005, 11, 3449-3457; fusión en leucemia mielocítica crónica atípica: Experimental Hematology, 2007, 35, 1723-1727).
20 Además, se sabe que un compuesto que tiene actividad inhibitora contra la actividad de cinasa de la proteína FLT3 muestra un efecto antitumoral sobre células derivadas de pacientes con cáncer positivo para los polinucleótidos FLT3 mutantes y células derivadas de pacientes con cáncer positivo para los polinucleótidos de fusión SPTBN1-FLT3 (Current Pharmaceutical Design, 2005, 11, 3449-3457; Experimental Hematology, 2007, 35, 1723-1727). Estos indican que 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida es útil como principio activo en composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda, tales como pacientes con leucemia mielocítica crónica atípica en una realización, cáncer positivo para los polinucleótidos FLT3 mutantes en otra realización, leucemia mielocítica aguda mutante positivo para los polinucleótidos FLT3 mutantes en otra realización más, cáncer positivo para los polinucleótidos de fusión FLT3 en otra realización más, o leucemia mielocítica crónica atípica positiva para los polinucleótidos de fusión FLT3
30 en otra realización más.

35 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo puede prepararse de un modo convencional usando un excipiente farmacéutico, un vehículo farmacéutico u otros aditivos comúnmente usados en la materia.

40 Cualquier modo de administración puede usarse, tanto administración por vía oral en la forma de dosificación de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones o similares, como administración parenteral en la forma de dosificación de inyecciones (por ejemplo, intrarticular, intravenosa, intramuscular y similares), supositorios, colirios, pomadas oculares, disoluciones percutáneas, pomadas, parches percutáneos, disoluciones transmucosales, parches transmucosales, inhalantes o similares.

45 Las composiciones sólidas usadas para administración por vía oral incluyen comprimidos, polvos, gránulos y similares. En estas composiciones sólidas, uno o más principios activos se mezclan con al menos un excipiente inerte, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o aluminometasilicato de magnesio, o similares. Las composiciones también pueden comprender aditivos inertes, por ejemplo, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y similares), agentes disgregantes (por ejemplo, carboximetilalmidón sódico y similares), estabilizadores y/o solubilizantes, como en los casos usuales. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con recubrimiento de azúcar o una película gástrica o entérica, si fuera necesario.

50 Las composiciones líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y comprenden diluyentes inertes comúnmente usados tales como agua purificada o etanol. Estas composiciones líquidas pueden comprender, además de diluyentes inertes, auxiliares (por ejemplo, solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión y similares), edulcorantes, aromas, aromáticos y/o antisépticos.

60 Las inyecciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes acuosos incluyen agua destilada inyectable o solución salina fisiológica. Ejemplos de disolventes no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva y similares), además de alcoholes (por ejemplo, etanol y similares) o Polisorbato 80 (nombre de la farmacopea), y similares. Estas composiciones pueden comprender además agentes isotonzantes, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores o solubilizantes. Se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por incorporación con desinfectantes o por irradiación. Alternativamente, pueden formularse en una composición sólida estéril y reconstituirse para su uso siendo disueltos o suspensos en agua estéril o un disolvente inyectable estéril antes de uso.
65

Formulaciones para uso externo incluyen pomadas, apósitos, cremas, gelatinas, cataplasmas, esprays, lociones, colirios, pomadas oculares y similares. Comprenden bases de pomada comúnmente usadas, bases de loción, disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o similares. Ejemplos de bases de pomada o de loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina filante, cera de abeja blanca, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, Lauromacrogol, sesquioleato de sorbitano y similares.

Formulaciones transmucosa tales como inhalantes o formulaciones transnasales se usan en forma sólida, líquida o semi-sólida y pueden prepararse de una manera convencionalmente conocida. Por ejemplo, tales formulaciones pueden complementarse según convenga con excipientes conocidos y adicionalmente con ajustadores del pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizadores, espesantes, etc. Para su administración puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido (por ejemplo, un dispositivo de inhalación de dosis medida y similares) o un nebulizador, el (los) compuesto(s) puede(n) administrarse solos o como un polvo de una mezcla formulada o como una disolución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Inhaladores de polvo seco o similares puede ser para uso de administración única o múltiple, y pueden usarse polvos secos o cápsulas que contienen polvo en tales dispositivos. Alternativamente, pueden estar en forma de esprays presurizados con aerosol o similares que usan un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas preferido tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, o similares.

En general, para administración por vía oral, la dosificación diaria es deseablemente aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente 0,005 a 30 mg/kg, y más preferentemente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, administrada como una dosis única o en 2 a 4 dosis divididas. Para administración intravenosa, la dosificación diaria es deseablemente aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, administrada en una o varias dosis por día. Asimismo, para formulaciones transmucosa, la dosificación diaria es aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, administrada en una o varias dosis por día. La dosificación puede determinarse según convenga para cada caso en vista del síntoma, edad, sexo, etc. 6-Etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida puede usarse en combinación con diversos agentes profilácticos o terapéuticos.

En general, cuando un agente antitumoral se administra solo durante quimioterapia para el tumor, particularmente tumor maligno, el agente antitumoral tiene un límite en su efecto en términos de efectos secundarios y similares, y así frecuentemente deja de producir un efecto antitumoral suficiente. Por este motivo, en casos clínicos, se usa terapia multifármacos en la que se combinan dos o más fármacos con diferentes mecanismos de acción. Combinando agentes antitumorales con diferentes mecanismos de acción, esta terapia de combinación tiene como objetivo reducir los efectos secundarios y/o potenciar el efecto antitumoral deseado, por ejemplo, 1) para reducir el número de población de células no sensibles, 2) para prevenir o retardar el desarrollo de la resistencia al fármaco, 3) para dispersar la toxicidad por la combinación de fármacos con diferentes niveles de toxicidad, y similares. En tal terapia de combinación, los fármacos pueden administrarse simultáneamente o por separado en sucesión o a intervalos de tiempo deseados. Las formulaciones para administración simultánea pueden estar en tanto en forma mixta como separada.

Los fármacos que pueden combinarse incluyen quimioterapéuticos (por ejemplo, agente alquilante, antimetabolito y similares), agentes inmunoterapéuticos, agentes terapéuticos hormonales e inhibidores de factores de crecimiento celulares, más específicamente fármacos tales como cisplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, irinotecan, vinorelbina, bevacizumab, pemetrexed y similares.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan según se necesite.

ESI+: ESI-EM $[M+H]^+$, RMN 1H (DMSO- d_6): δ (ppm) de picos de RMN 1H en DMSO- d_6 , XRD: ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ del pico principal en la medición de difracción de rayos X de polvo, HFM: que significa que el producto previsto se obtuvo como una sal del ácido hemifumárico.

La medición de la difracción de rayos X de polvo se realizó usando RINT-TTR II bajo las siguientes condiciones: tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, anchura de muestreo: $0,020^{\circ}$, tasa de barrido: $4^{\circ}/min$, longitud de onda: 1,54056 Å, intervalo del ángulo de difracción medido (2θ): $2,5$ a 40° . Debe observarse que la difracción de rayos X de polvo no debe entenderse estrictamente, debido a que, debido a la naturaleza de los datos de difracción de rayos X de polvo, el espacio de red cristalina y el patrón global son importantes en la determinación de la identidad del cristal, y la intensidad relativa puede variar en algún grado dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, tamaño de partícula y condiciones de medición.

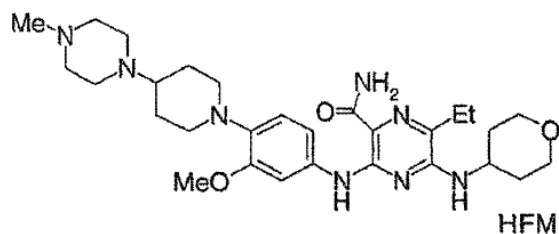
Ejemplo de preparación

- Se agitó una mezcla de 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (600 mg), 3-(metilsulfonyl)anilina (467 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,48 ml) y dioxano (18 ml) en un tubo cerrado a 170 °C durante 17 horas. Después de enfriarse, la mezcla se repartió usando acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo se lavó con cloroformo, y el sólido se recogió por filtración y se secó dando 5-cloro-6-etil-3-[[3-(metilsulfonyl)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (412 mg) como un sólido amarillo.

Ejemplo (referencia)

- Se calentó una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[3-(metilsulfonyl)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (Ejemplo de preparación) (150 mg), 1-(aminometil)ciclohexanoamina (163 mg) y NMP (1 ml) a 180 °C durante 20 minutos usando un sistema de reacción de microondas. El líquido de reacción se enfrió, y se añadieron acetato de etilo y agua y se agitaron durante 30 minutos. A partir de aquí, el polvo precipitado se recogió por filtración. Este polvo se calentó con etanol-agua (1:1) y se lavó dando 5-[[[(1-aminociclohexil)metil]amino]-6-etil-3-[[3-(metilsulfonyl)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (112 mg) como un sólido blanco.

El compuesto para su uso en la presente invención puede prepararse mediante la misma manera que se mostró en el ejemplo anterior usando materiales de partida correspondientes.



20

ESI+: 553

- RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,49-1,70 (4H, m), 1,77-1,91 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,26-2,70 (13H, m), 3,29-3,43 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,88-3,97 (2H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18-7,29 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 11,01 (1H, s) XRD: 11,6, 17,7, 19,2, 21,5, 22,4

REIVINDICACIONES

1. Compuesto o sal del mismo para su uso en un método para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda o leucemia mielocítica crónica atípica, en el que dicho compuesto es: 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.
- 5
2. Compuesto o sal del mismo para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto o una sal del mismo es: sal de ácido hemifumárico de 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.
- 10
3. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que se usa en un método para prevenir y/o tratar leucemia mielocítica aguda positiva para los polinucleótidos de FLT3 mutantes, leucemia mielocítica crónica atípica positiva para los polinucleótidos de fusión de FLT3, leucemia mielocítica aguda con mutación de duplicación en tándem interna de FLT3 y/o leucemia mielocítica aguda con mutación puntual activa de FLT3.
- 15