

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 822**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2008** **PCT/US2008/054236**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008** **WO08103636**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2008** **E 08730106 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2129379**

54 Título: **Imidazoquinolinas como inhibidores duales de lípido quinasa y mTOR**

30 Prioridad:

20.02.2007 US 890641 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRACHMANN, SASKIA MARIA;
FINAN, PETER;
FRITSCH, CHRISTINE;
GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS;
MAIRA, SAUVEUR-MICHEL;
MURPHY, LEON y
NICKLIN, PAUL LESLIE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 733 822 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

Imidazoquinolinas como inhibidores duales de lípido quinasa y mTOR

La presente invención se refiere al uso de derivados específicos de imidazoquinolinas para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de enfermedades dependientes de la quinasa diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), preparaciones farmacéuticas que comprenden imidazoquinolinas específicas para uso en el tratamiento de dichas enfermedades e imidazoquinolinas específicas para uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados específicos de imidazoquinolinas, que se han descrito en el documento WO2006/122806 que inhiben la actividad de lípido quinasas, tal como PI3 quinasas, también inhiben la actividad de la Ser/Thr quinasa mTOR. Dichos compuestos son, por tanto, inhibidores duales de PI3 quinasa y mTOR y por tanto son útiles para el tratamiento de tales enfermedades dependientes de la quinasa mTOR.

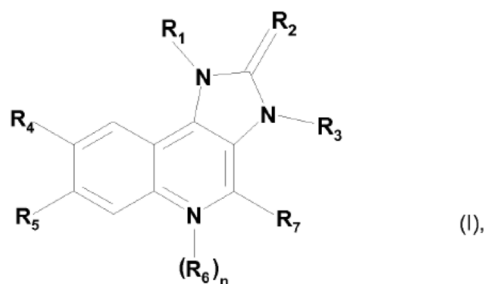
Los síndromes con un vínculo molecular establecido o potencial a la desregulación de la actividad quinasa de mTOR se describen, por ejemplo, en "K. Inoki et al.; Disregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease, Nature Genetics, vol 37, 19-24"; "D.M. Sabatini; mTOR and cancer: insights into a complex relationship, Nature Reviews, vol. 6, 729-734"; y en "B.T. Hennessy et al.; Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery, Nature Reviews, vol. 4, 988-1004", que son como sigue:

- Rechazo al trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, corazón y pulmón combinados, hígado, riñón, pancreático, de piel o corneal; enfermedad del injerto contra el huésped, tal como después de trasplante de médula ósea;
 - Restenosis
 - Esclerosis tuberosa
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Retinitis pigmentaria
 - Enfermedades autoinmunitarias incluyendo encefalomiелitis, diabetes mellitus dependiente de insulina, lupus, dermatomiositis, artritis y enfermedades reumáticas
 - Leucemia linfoblástica aguda resistente a esteroides
 - Enfermedades fibróticas incluyendo esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística
 - Hipertensión pulmonar
 - Inmunomodulación
 - Esclerosis múltiple
 - Síndrome de VHL
 - Poliposis adenomatosa familiar
 - Síndrome de poliposis juvenil
 - Síndrome de Birt-Hogg-Duke
 - Cardiomiopatía hipertrófica familiar
 - Síndrome de Wolf-Parkinson-White
 - Trastornos neurodegenerativos tal como Parkinson, Huntington, Alzheimer y demencias causadas por mutaciones en tau, ataxia espinocerebelosa de tipo 3, enfermedad de motoneuronas causada por mutaciones en SOD1, ceroidlipofucinosi neuronales/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica)
 - Degeneración macular húmeda y seca
 - Deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías tal como la enfermedad de Danon
 - Infecciones bacterianas y víricas incluyendo infección por M. tuberculosis, estreptococos del grupo A, VHS de tipo I, VIH
 - Neurofibromatosis incluyendo neurofibromatosis de tipo 1
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
- o cualquier combinación adicional de las mismas.

La eficacia de un inhibidor dual de PI3 quinasa/mTOR en glioma maligno se ha descrito recientemente (Cancer Cell 9, 341-349).

El documento DE 199 48 126 divulga un agente para el tratamiento de caquexia debida a insuficiencia cardiaca crónica, cirrosis del hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia renal crónica y/o choque cardiogénico.

Los derivados específicos de imidazoquinolinas descritos en el presente documento, su preparación y las formulaciones farmacéuticas adecuadas que contienen los mismos se describen en el documento WO2006/122806 e incluyen compuestos de fórmula I



en donde

R₁ es naftilo o fenilo en donde dicho fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior sin sustituir o sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo; amino sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sulfonilo, alcoxi inferior y alcoxi inferior alquilamino inferior; piperacínilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y alquilo inferior sulfonilo; 2-oxo-pirrolidinilo; alcoxi inferior alquilo inferior; imidazolilo; pirazolilo; y trizolilo;

R₂ es O o S;

R₃ es alquilo inferior;

R₄ es piridilo sin sustituir o sustituido por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o piperacínilo sin sustituir o sustituido por alquilo inferior; pirimidinilo sin sustituir o sustituido por alcoxi inferior; quinolinilo sin sustituir o sustituido por halógeno; quinoxalinilo; o fenilo sustituido con alcoxi

R₅ es hidrógeno o halógeno;

n es 0 o 1;

R₆ es óxido;

con la condición de que si n = 1, el átomo de N que porta el radical R₆ tiene una carga positiva;

R₇ es hidrógeno o amino;

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo.

Los radicales y símbolos usados en la definición de un compuesto de fórmula I tienen los significados divulgados en el documento WO2006/122806.

Un compuesto de la presente invención es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo y su sal monotosilato. La síntesis de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo se describe, por ejemplo, en el documento WO2006/122806 como ejemplo 1.

Otro compuesto de la presente invención es 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacín-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona. La síntesis de 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacín-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona se describe, por ejemplo, en el documento WO2006/122806 como ejemplo 86.

En el presente documento se divulga el tratamiento de los siguientes síntomas con compuestos de fórmula I:

- Restenosis
- Esclerosis tuberosa
- Linafngioleiomiomatosis
- Retinitis pigmentaria
- Trastornos neurodegenerativos tal como Parkinson, Huntington, Alzheimer y demencias causadas por mutaciones en tau, ataxia espinocerebelosa de tipo 3, enfermedad de motoneuronas causada por mutaciones en SOD1, ceroidolipofucinosi neuronales/enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica)
- Degeneración macular húmeda y seca

- Neurofibromatosis incluyendo neurofibromatosis de tipo 1,
- Síndrome de Peutz-Jeghers

Según la presente divulgación el tratamiento de esclerosis tuberosa o síndrome de Peutz-Jeghers con compuestos de fórmula I es especialmente preferido:

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacil-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato de los mismos, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías; una preparación farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías que comprende dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable; dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías.

El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Un compuesto de fórmula (I) también se puede usar para el tratamiento de enfermedades dependientes de la quinasa mTOR en combinación con otros compuestos activos, por ejemplo, los compañeros de combinación divulgados en el documento WO2006/122806.

Un compuesto de fórmula (I) también se puede usar con ventaja en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente radiación. Un compuesto de fórmula (I) se puede usar en particular como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran poca sensibilidad a radioterapia.

Mediante "combinación" según la invención, se quiere decir o bien una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula (I) y un compañero de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado en intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

Un compuesto de la fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, la posible terapia de combinación toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos es escalonada o se dan independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos.

La dosis del principio activo depende de una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico o veterinario de habilidad normal puede fácilmente determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección. La precisión óptima en alcanzar la concentración del fármaco dentro del intervalo que da eficacia requiere una pauta basada en la cinética de la disponibilidad del fármaco para sus sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía entérica, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. La administración tópica es, por ejemplo, a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional mezclando con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz en el tratamiento de uno de los trastornos anteriormente mencionado, de un compuesto de fórmula I o un N-óxido o un tautómero del mismo junto con soportes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración tópica, entérica, por ejemplo, oral o rectal, o parenteral y que puede ser inorgánico u orgánico, sólido o líquido. Hay composiciones farmacéuticas usadas para la administración oral especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, almidones, tal como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. También es posible usar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en forma de composiciones administrables por vía parenteral o

en forma de soluciones de infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsionantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Las presentes composiciones farmacéuticas, que pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida por sí, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulado, elaboración, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente del 1% al 99%, especialmente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% de principio(s) activo(s).

La eficacia de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos como inhibidores de la quinasa mTOR se puede demostrar como sigue:

Ensayo bioquímico

Se usa el kit de actividad de mTOR K-LISA™ de Calbiochem (catálogo CBA055) para evaluar 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (compuesto 1) y 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacina-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (compuesto 2). Se incubaba el compuesto 1, 2 o wortmanina con la enzima mTOR durante 30 minutos en hielo. Esta mezcla se transfiere después a una placa de 96 pocillos recubierta con glutatión preincubada con proteína recombinante GST-S6K1. Las reacciones quinasa se inician añadiendo tampón quinasa que contiene ATP 100 µM y se incuban durante 30 minutos a 30°C. La actividad de mTOR se cuantifica usando un sistema de detección anti-fosfo Thr389 conjugado a HRP. La wortmanina sirvió como compuesto control para el ensayo de actividad quinasa de mTOR.

2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (compuesto 1) inhibe la actividad quinasa de mTOR con valores medios de CI_{50} de 20,7 nM. 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacina-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (compuesto 2) inhibe la actividad quinasa de mTOR con valores medios de CI_{50} de 1,4 nM.

Ensayo celular

Se usa un ensayo de "inmunotransferencia en célula" de 96 pocillos para cuantificar los niveles de fosforilación de la proteína ribosómica S6 después del tratamiento de células HeLa con los compuestos. Las células HeLa se siembran en placas de 96 pocillos (500 células/pocillo), se cultivan durante 72 h antes de la privación de suero durante 18 h, en un medio humidificado de CO₂ al 5% a 37°C durante todo el proceso. Después de ello, se incuban en 200 µl de medio de ayuno durante 180 min antes de una estimulación de 60 min con 200 µl de medio de prueba. Todas las soluciones se precalientan durante 30 min; las placas de 96 pocillos se sellan (Millipore) y se incuban en un incubador sin CO₂ a 37°C durante el protocolo de ayuno y estimulación. Las células se fijan mediante la adición de 50 µl de una solución fijadora de Mirsky 5X durante 60 min, antes de lavar (8 x 200 µl de TBS; Bio-Tek ELX405). Después de una etapa de bloqueo de 48 h en solución salina tamponada con Tris pH = 7,2 que contiene Triton-X100 al 0,1% y seroalbúmina bovina al 0,1%, a 4°C, las células fijadas se incuban durante la noche a 4°C con el anticuerpo primario anti-fosfo(Ser225-236)S6 (Cell Signaling Technologies #2211 [se puede sustituir con Cell Signaling Technologies #2215 para cuantificar la fosforilación de S6 en Ser240-244]; 50 µl a 1:300 en solución de bloqueo), se lavan (8 x 200 µl TBS) antes de que se añadan 100 µl de anticuerpo secundario anti-conejo marcado con europio (Perkin-Elmer; 2,4 µg/ml) durante 90 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de un lavado final (8 x 200 µl TBS), se añaden 100 µl de solución de intensificación Delphia™ a cada pocillo y la fluorescencia se cuantifica 120 min después usando un Envision 2101 (Perkin-Elmer).

El medio de prueba contenía aminoácidos esenciales 1X y L-glutamina 1 mM ("nutrientes") en presencia o ausencia de insulina 100 nM.

2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (compuesto 1) inhibe la fosforilación inducida de S6 con valores medios de CI_{50} de 17 nM; 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacina-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (compuesto 2) inhibe la fosforilación inducida de S6 con valores medios de CI_{50} de 11 nM.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías.
2. El uso según la reivindicación 1, donde el compuesto es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.
3. El uso según la reivindicación 1, donde el compuesto es 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.
4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es deterioro muscular.
5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es atrofia.
6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es caquexia.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías.
8. Un compuesto que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa mTOR seleccionada de deterioro muscular (atrofia, caquexia) y miopatías.
9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8 en donde el compuesto es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto para su uso según la reivindicación 8 en donde el compuesto es 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperacin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es deterioro muscular.
12. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es atrofia.
13. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la enfermedad dependiente de la quinasa mTOR es caquexia.