

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 973**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2011 PCT/US2011/053233**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12044572**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2011 E 11764655 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 2621481**

54 Título: **Inhibidores duales de MET y VEGF para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis ósea osteoblástica**

30 Prioridad:

27.09.2010 US 386959 P

02.05.2011 US 201161481671 P

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

21.04.2020

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
1851 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502, US**

72 Inventor/es:

**SMITH, DAVID y
HUSSAIN, MAHA**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 754 973 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

Inhibidores duales de MET y VEGF para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis ósea osteoblástica

5

Campo de la invención

La presente descripción se refiere al tratamiento de cáncer, particularmente el cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis ósea osteoblástica, con un inhibidor dual de MET y VEGF.

10

Antecedentes de la invención

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una causa principal de muerte por cáncer en los hombres. A pesar de los avances en la terapia sistémica para el CRPC, las mejoras en la supervivencia son modestos y prácticamente todos los pacientes sucumben a esta enfermedad en aproximadamente 2 años. La causa principal de morbilidad y mortalidad en CRPC es la metástasis al hueso, que se produce en aproximadamente el 90% de los casos.

15

La metástasis al hueso es un proceso complejo que implica interacciones entre las células cancerosas y los componentes del microentorno óseo, incluyendo osteoblastos, osteoclastos y células endoteliales. Las metástasis óseas causan la alteración local de la remodelación ósea normal y las lesiones, en general, muestran una propensión a cualquier actividad osteoblástica (formación de huesos) u osteolítica (resorción ósea). Aunque la mayoría de los pacientes de CRPC con metástasis ósea presentan características de ambos tipos de lesiones, las metástasis óseas del cáncer de próstata son a menudo osteoblásticas, con deposición anormal de hueso no estructurado acompañada por el aumento de fracturas esqueléticas, compresión de la médula espinal y dolor óseo severo.

20

25

El receptor de tirosina quinasa MET desempeña papeles importantes en la motilidad, proliferación y supervivencia celular, y se ha demostrado que es un factor clave en la angiogénesis tumoral, invasión y metástasis. La expresión prominente de MET se ha observado en carcinomas de próstata primarios y metastásicos, con evidencia de mayores niveles de expresión en metástasis óseas en comparación con metástasis en los ganglios linfáticos o tumores primarios.

30

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores en las células endoteliales son ampliamente aceptados como mediadores clave en el proceso de la angiogénesis tumoral. En el cáncer de próstata, un VEGF elevado en plasma o en la orina se asocia con una supervivencia global más corta. El VEGF también puede jugar un papel en la activación de la vía de MET en células tumorales mediante la unión a neuropilina-1, que con frecuencia no está regulada en el cáncer de próstata y parece activar MET en un complejo con co-receptor. Los agentes que reconocen la vía de señalización de VEGF han demostrado cierta actividad en pacientes con CRPC.

40

Beatrice S Knudsen, et al, "High Expression of the Met Receptor in Prostate Cancer Metastasis to Bone", Urology, 60: 1113-1117, 2002, describe una investigación sobre si la expresión de Met se correlaciona con recurrencia del antígeno específico de próstata y si su expresión depende de la localización de la metástasis.

45 Shumin Zhang, et al, "Vascular endothelial growth factor regulates myeloid cell leukemia-1 expression through neuropilin-1-dependent activation of c-MET signaling in human prostate cancer cells", Cancer Molecular 2010, 9: 9, describe un estudio basado en que los autores concluyen que la sobreexpresión de leucemia de células mieloides-1 está asociada con la metástasis ósea del cáncer de próstata y la activación de la señalización de VEGF₁₆₅-NRP1-c-MET podría conferir ventajas de supervivencia de células de cáncer de próstata mediante la regulación por incremento de leucemia de células mieloides-1, lo que contribuye a la progresión del cáncer de próstata.

50

Kim Chi N., et al, "Castration-resistant Prostate Cancer: From New Pathophysiology to New Treatment Targets", European Urology, 56 (2009) 594-605, revisa los conceptos y razonamientos detrás de los agentes dirigidos en pruebas clínicas de fase tardía para pacientes con CRPC.

55

Barbara Sennino, et al, "Reduction of tumor invasiveness and metastasis and prolongation of survival of RIP-Tag2 mice after inhibition of VEGFR plus c-Met by XL 184", Molecular Cancer Therapeutics, 2009; 8 (12 suplemento); A13, informan que se compararon los efectos de XL184, que bloquea VEGFR y c-Met, con los efectos de un anticuerpo que bloquea selectivamente VEGF de ratón en ratones transgénicos RIP-Tag2 de 14 semanas de vida, un modelo de carcinoma neuroendocrino de páncreas. Se ha descrito que la inhibición de VEGFR junto con c-Met disminuye el crecimiento del tumor, disminuye la invasividad del tumor y la metástasis al hígado y prolonga la supervivencia del huésped.

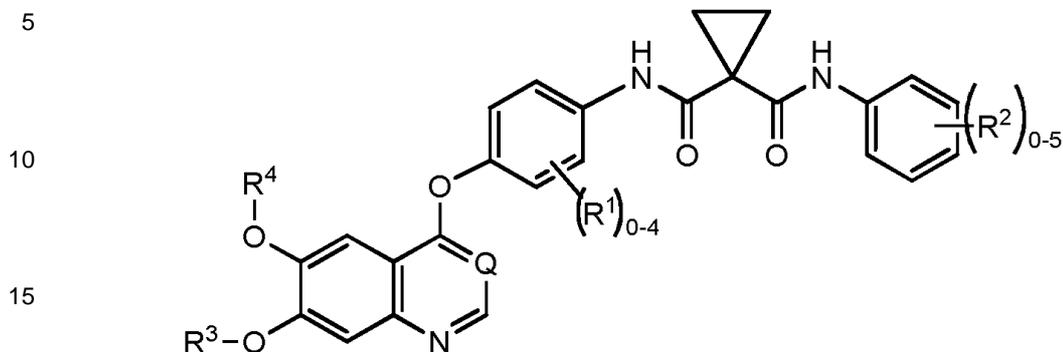
60

Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos de tratamiento de CRPC y las metástasis óseas osteoblásticas asociadas.

65

Características de la invención

Estas y otras necesidades se satisfacen por la presente invención que se dirige a un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

20 R¹ es halo;

R² es halo;

R³ es alquilo (C₁-C₆);

R⁴ es alquilo (C₁-C₆); y

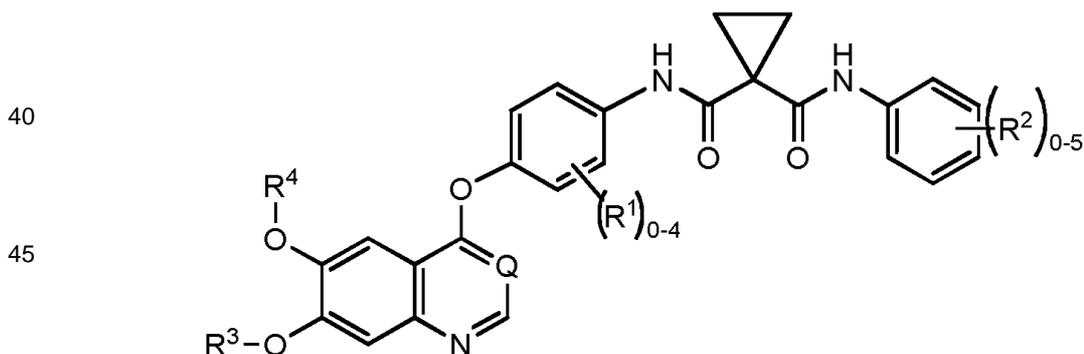
Q es CH o N;

25 para usar en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC. La presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC. La presente invención también está

30 dirigida al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

En una realización de este y otros aspectos de la descripción, el inhibidor de MET/VEGF de acción dual es un

35 compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es halo;

R² es halo;

55 R³ es alquilo (C₁-C₆);

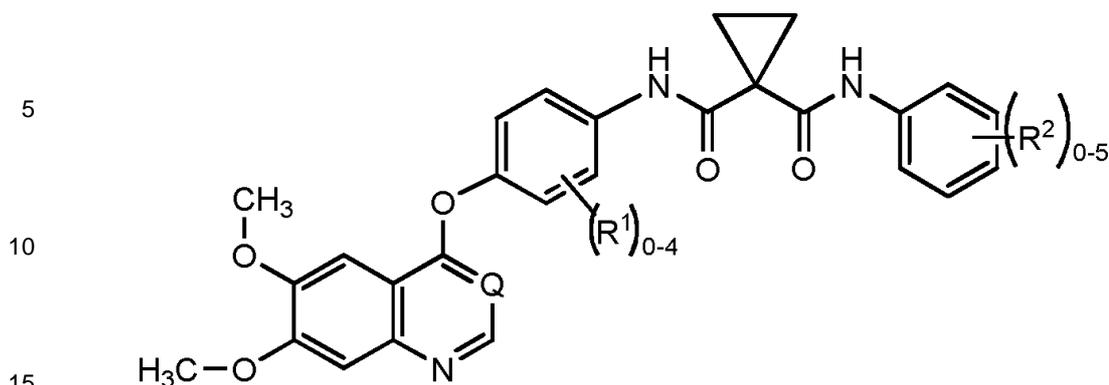
R⁴ es alquilo (C₁-C₆); y

Q es CH o N.

En otra realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia

60

65

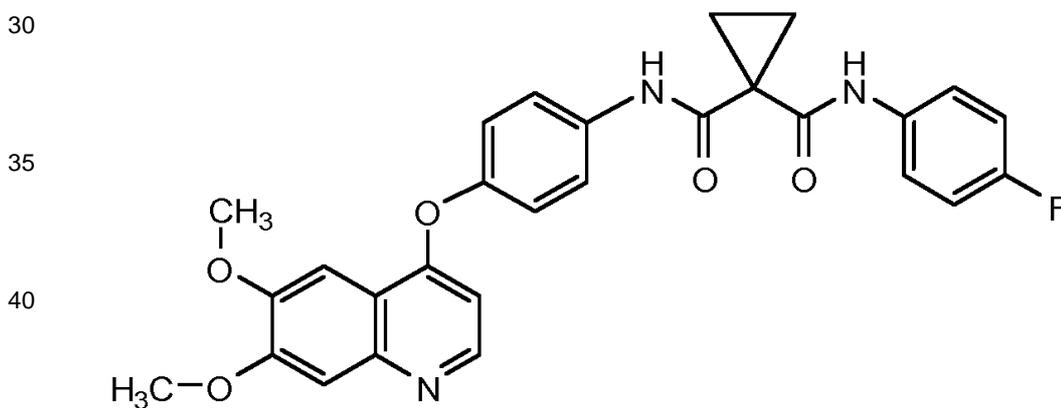


Fórmula Ia

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es halo;
R² es halo; y
Q es CH o N.

25 En otra realización, el compuesto de fórmula I es el compuesto 1:



Compuesto 1

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto 1 se conoce como N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida.

En otra realización, el compuesto de Fórmula I, Ia, o el Compuesto 1 se administran como una composición farmacéutica que comprende un aditivo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para el tratamiento de las metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

65 En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para reducir o estabilizar lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, Ia o la sal de malato del compuesto de Fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para reducir el dolor de huesos debido a las lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de Fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para tratar o minimizar el dolor de huesos debido a las lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para el fortalecimiento de los huesos en pacientes con lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de Fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1. El fortalecimiento de los huesos puede ocurrir cuando se minimiza la alteración en la remodelación ósea normal debido a las metástasis óseas, por ejemplo mediante la administración de un compuesto de fórmula I tal como se proporciona en el presente documento.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para prevenir las metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para prevenir las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata que son resistentes a la castración pero aún no han avanzado a la enfermedad metastásica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otro aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para prolongar la supervivencia global en pacientes con CRPC, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I o la sal de malato del compuesto de Fórmula I u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

En estos y otros aspectos, la capacidad del compuesto de Fórmula I para tratar, mejorar o reducir la gravedad de las metástasis óseas se puede determinar tanto cualitativa como cuantitativamente utilizando diferentes marcadores fisiológicos, tales como recuentos de células tumorales circulantes (CTC) y tecnologías de la imagen. Las tecnologías de la imagen incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada (TC) y la obtención de imágenes por resonancia magnética. Mediante el uso de estas técnicas de imagen, es posible monitorizar y cuantificar la reducción en el tamaño del tumor y la reducción en el número y tamaño de las lesiones óseas en respuesta al tratamiento con el compuesto de Fórmula I.

En estos y otros aspectos, se han observado la contracción de los tejidos blandos y lesiones viscerales cuando el compuesto de Fórmula I se administra a pacientes con CRPC. Además, la administración del compuesto de Fórmula I conduce a aumentos en la concentración de hemoglobina en pacientes de CRPC con anemia.

Aquellos aspectos de la presente descripción que constituyen la presente invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Breve Descripción de las Figuras

Las Figuras 1A-C muestran una gammagrafía ósea (Figura 1A), la respuesta de una gammagrafía ósea (Figura 1B) y los datos de tomografía computarizada (Figura 1C) para el Paciente 1.

Las Figuras 2A-C muestran una gammagrafía ósea (Figura 2A), la respuesta de una gammagrafía ósea (Figura 2B), y los datos de tomografía computarizada (Figura 2C) para el Paciente 2.

Las Figuras 3A-B muestran una gammagrafía ósea (Figura 3A), la respuesta de una gammagrafía ósea (Figura 3B) para el Paciente 3.

Descripción detallada de la invención

Abreviaturas y Definiciones

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de todo el documento:

Abreviatura	Definición
Ac	Acetilo
Br	Ancho
°C	Grados Celsius
c-	Ciclo
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxicarbonilo
d	Doblete
dd	Doblete de soblete
dt	Doblete de triplete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetiloxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
EI	Ionización por impacto de electrones
g	Gramo(s)
h	Hora (s)
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
L	Litro(s)
M	Molar o molaridad
m	Multiplete
Mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
Min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
μL	Microlitro(s)
μM	Micromol(es) o micromolar
mM	Milimolar
Mmol	Milimol(es)
Mol	Mol(es)
MS	Análisis de espectro de masas
N	Normal o normalidad
nM	Nanomolar
RMN	Espectrología de resonancia magnética nuclear
q	Cuarteto
ta	Temperatura ambiente
s	Singlete
t o tr	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina

5

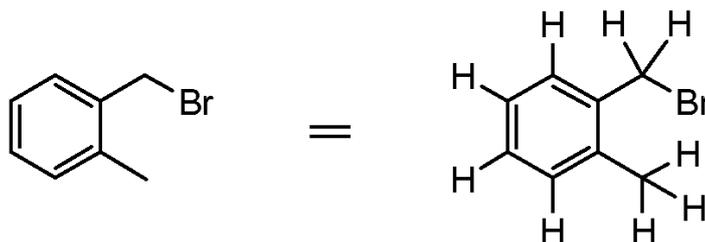
El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace.

10 Cuando las estructuras químicas se representan o describen, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los átomos de carbono se supone que tienen sustitución de hidrógeno para ajustarse a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura en el lado izquierdo del siguiente esquema, hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. A veces, un átomo particular en una estructura se describe en fórmula textual que tiene un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Se entiende por un experto en la técnica que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son habituales en el sector químico para proporcionar brevedad y

15 simplicidad a la descripción de estructuras por lo demás complejas.

20

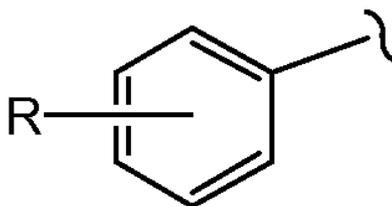
5



10

Si un grupo "R" se representa como "flotante" en un sistema de anillo, como por ejemplo en la fórmula:

15



20

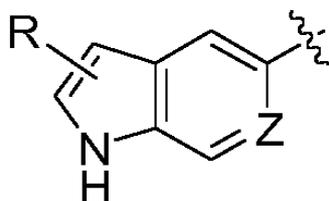
entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos, suponiendo la sustitución de un hidrógeno representado, implicado, o expresamente definido de uno de los

25

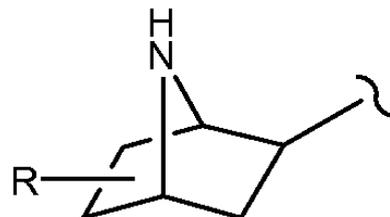
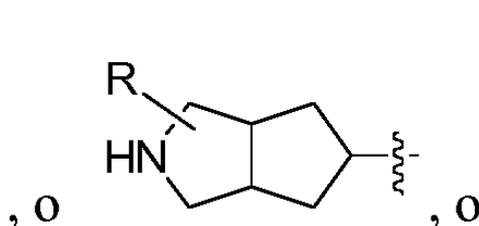
átomos en el anillo, siempre que se forme una estructura estable.

Si un grupo "R" se representa como flotante en un sistema de anillos condensados, como por ejemplo en las fórmulas:

30



35

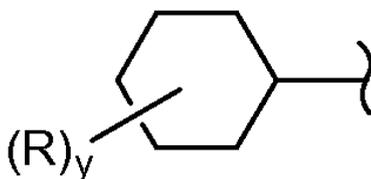


entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos condensados, suponiendo la sustitución de un hidrógeno representado (por ejemplo el -NH- en la fórmula anterior), hidrógeno implicado (por ejemplo como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o hidrógeno expresamente definido (por ejemplo, cuando en la fórmula anterior, "Z" es igual a =CH-) de uno de los átomos en el anillo, siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo

45

representado, el grupo "R" puede residir en el anillo de 5 miembros o 6 miembros del sistema de anillos condensados. Cuando un grupo "R" se representa como existente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:

50

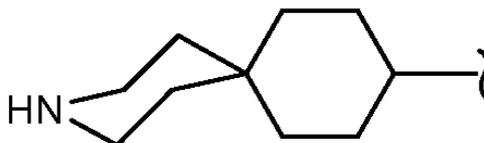


55

donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, suponiendo que cada uno sustituye un hidrógeno actualmente representado, implicado o expresamente definido; entonces, a menos que se defina lo contrario, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R están en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclico") con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:

65

5



10 "Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en el presente documento se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

15 "Paciente" para los fines de la presente descripción incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. De este modo, los procedimientos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En otra realización, el paciente es un mamífero, y en otra realización el paciente es un ser humano.

20 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, o SM Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci, 1977; 66: 1-19.

25

Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y similares.

30

35

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman (típicamente rápidamente) in vivo para producir el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Los ejemplos más comunes incluyen, pero no se limitan a, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que contiene un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos), el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero no limitados a, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias, y alquilamidias secundarias y terciarias (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente descripción se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales. Una discusión a fondo de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

40

45

50

"Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de la descripción, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz pretende incluir una cantidad de un compuesto solo o en combinación con otros ingredientes activos eficaces para modular c-Met, y/o VEGFR2, o eficaces para tratar o prevenir el cáncer. La cantidad de un compuesto de la descripción que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad y su gravedad, la edad del paciente a tratar y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse por un experto en la técnica teniendo en cuenta sus conocimientos y esta descripción.

55

60

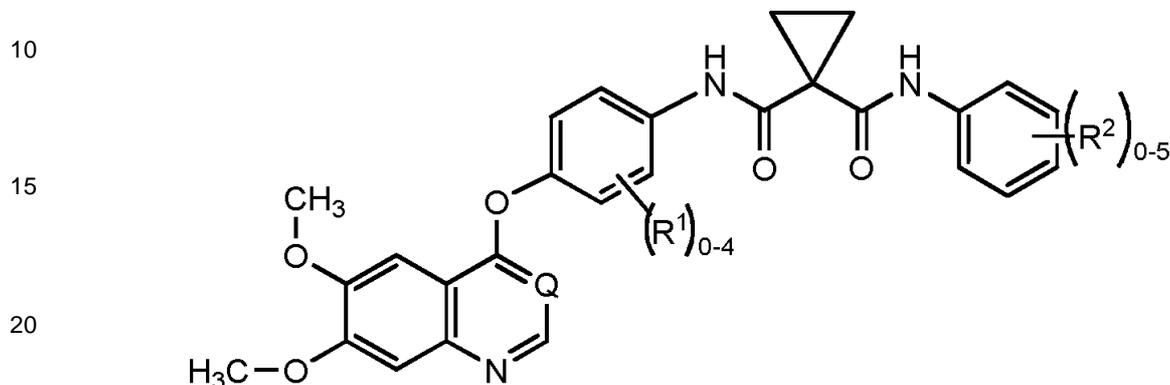
"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, tal como se usa en el presente documento, incluye (i) prevenir que se produzca la enfermedad, trastorno o síndrome en un ser humano, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto o predisuesto a la enfermedad, trastorno o síndrome, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno, o

65

síndrome. Como se sabe en la técnica, los ajustes para la administración sistémica frente a la administración localizada, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la interacción de fármacos y la gravedad de la afección pueden ser necesarios, y serán determinables con experiencia rutinaria.

5 Realizaciones

En una realización, el compuesto de Fórmula I es el compuesto de Fórmula Ia:



25

Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es halo;

R² es halo; y

30 Q es CH o N.

En otra realización, el compuesto de fórmula I es el compuesto 1:

35

40

45

50

Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se indicó anteriormente, el compuesto 1 se denomina aquí
 55 como N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. WO 2005/030140 da a conocer el compuesto 1 y describe cómo se fabrica (Ejemplos 12, 37, 38, y 48) y también da a conocer la actividad terapéutica de este compuesto para inhibir, regular y/o modular la transducción de señales de quinasas, (ensayos, Tabla 4, entrada 289). El ejemplo 48 está en el párrafo [0353] en el documento WO 2005/030140.

60 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Ia, o el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

65 El compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y el Compuesto 1, tal como se describen en el presente documento, incluyen tanto los compuestos citados, como los isómeros individuales y mezclas de isómeros. En cada caso, el compuesto

de Fórmula I incluye las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y/o solvatos de los compuestos citados y cualquier isómero individual o mezcla de isómeros de los mismos.

5 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I, la, o el Compuesto 1 pueden ser la sal de (L)-malato. La sal de malato del compuesto de fórmula I y del compuesto 1 se describe en PCT/US2010/021194 y 61/325095.

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser la sal de (D)-malato.

10 En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede ser la sal de malato.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede ser la sal de (L)-malato.

En otras realizaciones, el Compuesto 1 puede ser la sal de (D)-malato.

15 En otras realizaciones, el Compuesto 1 puede ser la sal de malato.

En otras realizaciones, el Compuesto 1 puede ser la sal de (D)-malato.

20 En otra realización, la sal de malato está en forma cristalina N-1 de la sal de (L)-malato y/o la sal de (D)-malato del Compuesto 1, tal como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos No. Ser. 61/325095. También véase el documento WO 2008/083319 para las propiedades de los enantiómeros cristalinos, incluyendo las formas cristalinas N-1 y/o N-2 de la sal de malato del compuesto 1. Los procedimientos de preparación y caracterización de tales formas se describen completamente en el documento PCT/US10/21194.

25 En otra realización, la descripción se dirige a un procedimiento para mejorar los síntomas de metástasis óseas osteoblásticas, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

30 En otra realización, el compuesto de fórmula I se administra posterior al tratamiento con taxotere. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

35 En otra realización, el compuesto de fórmula I es tan eficaz o más eficaz que la mitoxantrona más prednisona. En una realización específica, el Compuesto de Fórmula I es el Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto de Fórmula I, la, o el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral una vez al día como un comprimido o cápsula.

40 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral como su base libre o sal de malato como una cápsula o comprimido.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene hasta 100 mg de Compuesto 1.

45 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 100 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 95 mg de Compuesto 1.

50 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 90 mg de Compuesto 1.

55 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 85 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 80 mg de Compuesto 1.

60 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 75 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 70 mg de Compuesto 1.

65

ES 2 754 973 T3

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 65 mg de Compuesto 1.

5 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 60 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 55 mg de Compuesto 1.

10 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 50 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 45 mg de Compuesto 1.

15 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 40 mg de Compuesto 1.

20 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 35 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 30 mg de Compuesto 1.

25 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 25 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 20 mg de Compuesto 1.

30 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 15 mg de Compuesto 1.

35 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 10 mg de Compuesto 1.

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral una vez al día como su base libre o como la sal de malato como una cápsula o comprimido que contiene 5 mg de Compuesto 1.

40 En otra realización, el Compuesto 1 se administra como su base libre o sal de malato por vía oral una vez al día como un comprimido conforme a lo dispuesto en la tabla siguiente.

Ingrediente	(% p/p)
Compuesto 1	31,68
Celulosa microcristalina	38,85
Lactosa anhidra	19,42
Hidroxipropil celulosa	3,00
Croscarmelosa sódica	3,00
Intragranular total	95,95
Dióxido de silicio, coloidal	0,30
Croscarmelosa sódica	3,00
Estearato de magnesio	0,75
Total	100,00

45 En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral como su base libre o la sal de malato una vez al día como un comprimido conforme a lo dispuesto en la tabla siguiente.

Ingrediente	(% p/p)
Compuesto 1	25,00-33,3
Celulosa microcristalina	c.s.
Hidroxipropil celulosa	3
Poloxámero	0-3
Croscarmelosa sódica	6,00
Dióxido de silicio, coloidal	0,5
Estearato de magnesio	0,5-1,0

Total	100
-------	-----

En otra realización, el Compuesto 1 se administra por vía oral como su base libre o la sal de malato una vez al día como un comprimido conforme a lo dispuesto en la tabla siguiente.

Ingrediente	Cantidad teórica (mg/dosis unitaria)
Compuesto 1	100,0
Celulosa microcristalina PH-102	155,4
Lactosa anhidra 60M	77,7
Hidroxipropil celulosa, EXF	12,0
Croscarmelosa sódica	24
Dióxido de silicio, coloidal	1,2
Estearato de magnesio (no bovino)	3,0
Amarillo Opadry	16,0
Total	416

5 Cualquiera de las formulaciones de comprimidos proporcionadas anteriormente se puede ajustar de acuerdo con la dosis de compuesto 1 deseada. Por lo tanto, la cantidad de cada uno de los ingredientes de la formulación puede ajustarse proporcionalmente para proporcionar una formulación de comprimido que contiene diversas cantidades de Compuesto 1 según lo previsto en los párrafos anteriores. En otra realización, las formulaciones pueden contener 10 20, 40, 60, o 80 mg de Compuesto 1.

Administración

15 La administración del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, o el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración o agentes para atender a utilidades similares. De este modo, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en forma de sólido, semisólido, 20 polvo liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, dosis de gelatina elástica blanda y dura (que puede estar en cápsulas o comprimidos), polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, específicamente en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

25 Las composiciones incluirán un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de Fórmula I como el/un agente activo, y, además, pueden incluir portadores y adyuvantes, etc.

30 Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Si se desea, una composición farmacéutica del compuesto de Fórmula I también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, sorbitán monolaurato, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

40 La elección de la composición depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, las composiciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad basado en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 4.107.288 describe una composición farmacéutica que 45 tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1.000 nm en las que se soporta el material activo sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos. No. 5.145.684 describe la producción de una composición farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño promedio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y a continuación se dispersa en un medio líquido para dar una composición farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente alta.

50 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol,

polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

5

Una vía específica de administración es la oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de la gravedad del estado patológico a tratar.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y
10 gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) habitual inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o
15 tapioca, ácido alginico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardadores de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (d) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los
20 mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Las formas farmacéuticas sólidas como las descritas anteriormente se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes
25 oscurecedores, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico,
35 carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

40

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando el compuesto de Fórmula I con, por ejemplo, excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero líquidas a la temperatura corporal y por lo tanto, se funden mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo de los mismos.

50

Las formas de dosificación para la administración tópica del compuesto de Fórmula I incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente, según sean necesarios. Las composiciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de
55 esta descripción.

Los gases comprimidos pueden utilizarse para dispersar el compuesto de Fórmula I en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

60 Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente de 1% a aproximadamente de 99% en peso de un compuesto o compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y del 99% al 1 % en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto o compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o el Compuesto 1, o una
65 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los procedimientos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington Pharmaceutical Sciences, 18a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un estado patológico de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

Los compuestos de esta descripción, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de los estados patológicos particulares, y el huésped sometido a terapia. El compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, o el Compuesto 1, se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de un número de factores, incluyendo los requisitos del paciente, la gravedad de la afección a tratar, y la actividad farmacológica del compuesto que se utiliza. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida para un experto ordinario en la técnica.

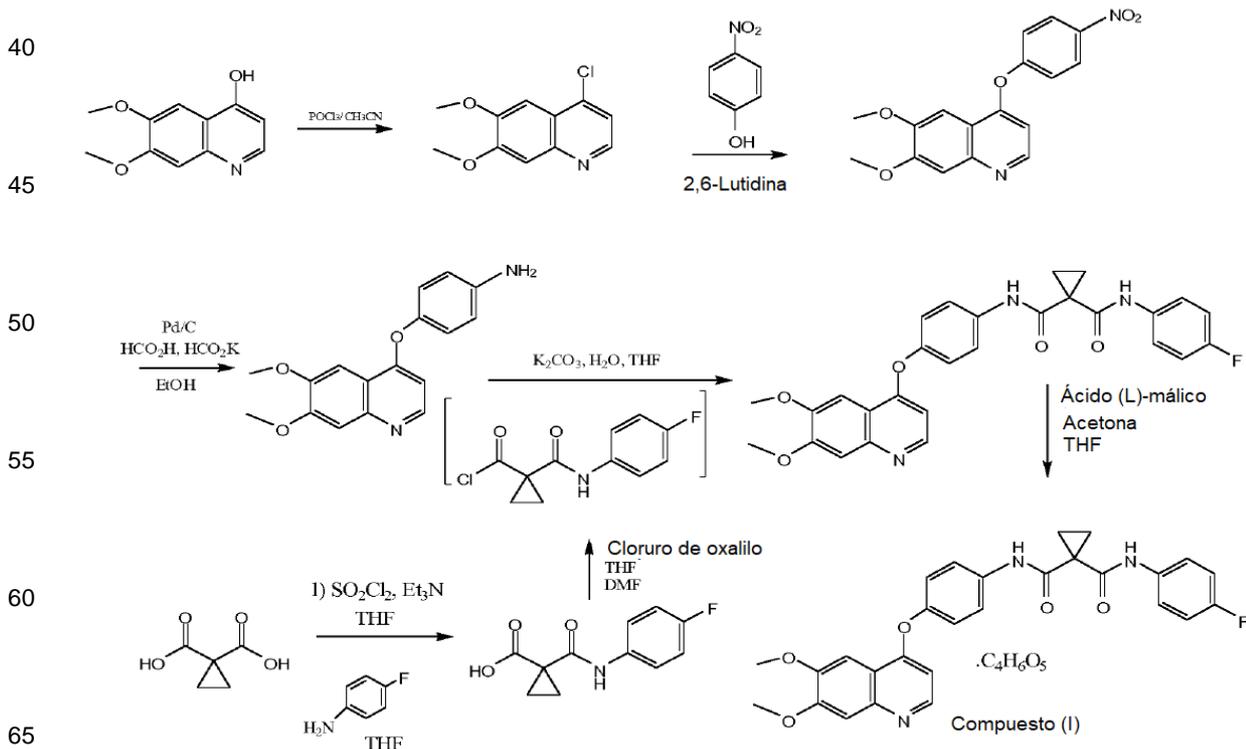
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, o el Compuesto 1, se puede administrar al paciente de manera simultánea con otros tratamientos contra el cáncer. Tales tratamientos incluyen otros agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, terapia de reemplazo hormonal, terapia de radiación o inmunoterapia, entre otros. La elección de otra terapia dependerá de un conjunto de factores, incluyendo la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de los estados patológicos particulares y el huésped sometido a terapia.

Preparación del compuesto 1

Preparación de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y la sal de (L)-malato sal de la misma.

La ruta sintética usada para la preparación de N-(4-[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropano-1,1- dicarboxamida y la sal de (L)-malato de la misma se representa en el Esquema 1:

Esquema 1



Preparación de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina

En un reactor se cargó secuencialmente con 6,7-dimetoxi-quinolina-4-ol (10,0 kg) y acetonitrilo (64,0 litros). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65 °C y se añadió oxocloruro de fósforo (POCl₃, 50,0 kg). Después de la adición de POCl₃, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a aproximadamente 80 °C. La reacción se consideró completa (aproximadamente 9,0 horas) cuando menos del 2 por ciento del material de partida se mantuvo (en un análisis mediante cromatografía líquida de alto rendimiento [HPLC] en proceso). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y después se inactivó en una solución enfriada de diclorometano (DCM, 238,0 kg), NH₄OH al 30% (135,0 kg) y hielo (440,0 kg). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 14 °C y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (40,0 kg) y se concentró mediante destilación al vacío para eliminar el disolvente (aproximadamente 190,0 kg). Se añadió t-butil metil éter (MTBE, 50,0 kg) a la mezcla, y la mezcla se enfrió a aproximadamente 10 °C, durante cuyo tiempo el producto cristalizó. Los sólidos se recuperaron por centrifugación, se lavaron con n-heptano (20,0 kg) y se secaron a aproximadamente 40 °C para proporcionar el compuesto del título (8,0 kg).

Preparación de 6,7-dimetil-4-(4-nitro-fenoxi)-quinolina

En un reactor se cargó secuencialmente con 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina (8,0 kg), 4-nitrofenol (7,0 kg), 4 dimetilaminopiridina (0,9 kg) y 2,6-lutidina (40,0 kg). Los contenidos del reactor se calentaron a aproximadamente 147 °C. Cuando la reacción fue completa (menos del 5 por ciento de material de partida restante, tal como se determina mediante un análisis por HPLC en proceso, aproximadamente 20 horas de partida), el contenido del reactor se dejó enfriar a aproximadamente 25 °C. Se añadió metanol (26,0 kg), seguido por carbonato de potasio (3,0 kg) disuelto en agua (50,0 kg). El contenido del reactor se agitó durante aproximadamente 2 horas. El precipitado sólido resultante se filtró, se lavó con agua (67,0 kg) y se secó a 25 °C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar el compuesto del título (4,0 kg).

Preparación de 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina

Se añadió una solución que contenía formiato de potasio (5,0 kg), ácido fórmico (3,0 kg), y agua (16,0 kg) a una mezcla de 6,7-dimetoxi-4-(4-nitro-fenoxi)-quinolina (4,0 kg), paladio sobre carbono al 10 por ciento (humedecido en agua al 50 por ciento, 0,4 kg) en tetrahidrofurano (THF, 40,0 kg) que se había calentado a aproximadamente 60 °C. La adición se llevó a cabo de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo aproximadamente a 60 °C. Cuando la reacción se consideró completa, tal como se determina usando análisis de HPLC en proceso (menos del 2 por ciento de material de partida restante, típicamente de 15 horas), el contenido del reactor se filtró. El filtrado se concentra por destilación al vacío a aproximadamente 35 °C hasta la mitad de su volumen original, lo que dio como resultado la precipitación del producto. El producto se recuperó mediante filtración, se lavó con agua (12,0 kg) y se secó bajo vacío a aproximadamente 50 °C para proporcionar el compuesto del título (3,0 kg; área bajo la curva (AUC) del 97 por ciento).

40 Preparación de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió trietilamina (8,0 kg) a una solución enfriada (aproximadamente 4 °C) de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico disponible comercialmente (2,1, 10,0 kg) en THF (63,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 10 °C. La solución se agitó durante aproximadamente 30 minutos y después se añadió cloruro de tionilo (9,0 kg), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 10 °C. Cuando la adición fue completa, se añadió una solución de 4-fluoroanilina (9,0 kg) en THF (25,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 10 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas y, a continuación, se diluyó con acetato de isopropilo (87,0 kg). Esta solución se lavó secuencialmente con hidróxido sódico acuoso (2,0 kg disueltos en 50,0 litros de agua), agua (40,0 litros) y cloruro de sodio acuoso (10,0 kg disueltos en 40,0 litros de agua). La solución orgánica se concentró por destilación al vacío, seguido de la adición de heptano, lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recuperó por centrifugación y a continuación se secó a aproximadamente 35 °C bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. (10,0 kg).

Preparación de cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo

Se añadió cloruro de oxalilo (1,0 kg) a una solución de ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (2,0 kg) en una mezcla de THF (11 kg) y N,N-dimetilformamida (DMF; 0,02 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 30 °C. Esta solución se utilizó en la siguiente etapa sin procesamiento adicional.

60 Preparación de N-(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxilfenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

La solución de la etapa anterior que contenía cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo se añadió a una mezcla de 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina (3,0 kg) y carbonato de potasio (4,0 kg) en THF (27,0 kg) y agua (13,0 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 30 °C. Cuando la reacción fue completa (en típicamente 10 minutos), se añadió agua (74,0 kg). La mezcla se agitó a 15-30 °C durante aproximadamente 10 horas, lo que dio lugar a la precipitación del producto. El producto se recuperó por filtración, se

lavó con una solución prefabricada de THF (11,0 kg) y agua (24,0 kg) y se secó a aproximadamente 65 °C bajo vacío durante aproximadamente 12 horas para proporcionar el compuesto del título (base libre, 5,0 kg). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,2 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,0 (d, 6H), 1,5 (s, 4H). CL/EM: M+H = 502.

5

Preparación de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, sal de (L)-malato

Se añadió una solución de ácido L-málico (2,0 kg) en agua (2,0 kg) a una solución de base libre de (4-fluoro-fenil)-amida de la [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (15,5 kg) en etanol, manteniendo una temperatura de la mezcla de aproximadamente 25 °C. A continuación, se añadieron carbono (0,5 kg) y sílice tiol (0,1 kg) y la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 78 °C, en cuyo punto se añadió agua (6,0 kg). Se filtró entonces la mezcla de reacción, seguido de la adición de isopropanol (38,0 kg) y se dejó enfriar hasta aproximadamente 25 °C. El producto se recuperó por filtración y se lavó con isopropanol (20,0 kg), y se secó a aproximadamente 65 °C para proporcionar el compuesto del título (5,0 kg).

15

Preparación alternativa de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y la sal de (L)-malato de la misma.

Una ruta sintética alternativa que se puede utilizar para la preparación de N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y la sal de (L)-malato de la misma se representa en el Esquema 2.

25

Esquema 2

30

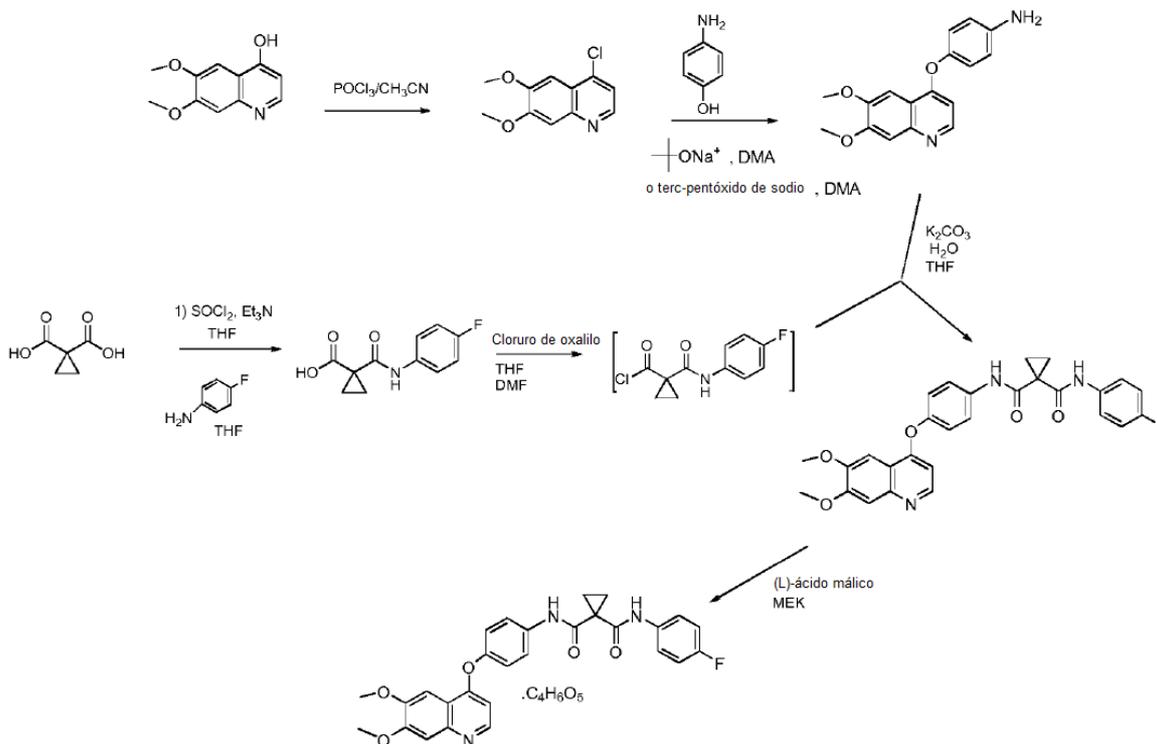
35

40

45

50

55



Preparación de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina

60

Se cargó un reactor secuencialmente con 6,7-dimetoxi-quinolina-4-ol (47,0 kg) y acetonitrilo (318,8 kg). La mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 60 °C y se añadió oxiclorigo de fósforo (POCl_3 , 130,6 kg). Después de la adición de POCl_3 , la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta aproximadamente 77 °C. La reacción se consideró completa (aproximadamente 13 horas) cuando permanecía menos del 3% del material de partida (análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento [HPLC] en proceso). La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 2-7 °C y después se inactivó en una solución enfriada de diclorometano (DCM, 482,8 kg), NH_4OH

65

al 26 por ciento (251,3 kg), y agua (900 litros). La mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 20-25 °C, y las fases se separaron. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de AW Hyflo super-cel NF (Celite; 5,4 kg) y el lecho del filtro se lavó con DCM (118,9 kg). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (282,9 kg) y se mezcló con agua (120 litros). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró por destilación al vacío con la eliminación del disolvente (volumen residual de aproximadamente 95 litros). Se cargó DCM (686,5 kg) en el reactor que contenía la fase orgánica y se concentró por destilación al vacío con la eliminación del disolvente (volumen residual de aproximadamente 90 litros). A continuación, se cargó t-butil metil éter (MTBE, 226,0 kg) y la temperatura de la mezcla se ajustó hasta de -20 a -25 °C y se mantuvo durante 2,5 horas dando como resultado un precipitado sólido que a continuación se filtró y lavó con n-heptano (92,0 kg), y se secó en un filtro a aproximadamente 25 °C en atmósfera de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. (35,6 kg).

Preparación de 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina

Se cargó 4-aminofenol (24,4 kg) disuelto en N, N-dimetilacetamida (DMA, 184,3 kg) a un reactor que contenía 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona (35,3 kg), t-butoxido sódico (21,4 kg) y DMA (167,2 kg) a 20-25 °C. A continuación, se calentó esta mezcla hasta 100-105 °C durante aproximadamente 13 horas. Después de que la reacción se consideró completa, tal como se determina usando análisis de HPLC en proceso (menos del 2 por ciento de material de partida restante), el contenido del reactor se enfrió a 15-20 °C y se cargó agua (preenfriada, 2-7 °C, 587 litros) a una velocidad para mantener la temperatura de 15-30 °C. El precipitado sólido resultante se filtró, se lavó con una mezcla de agua (47 litros) y DMA (89,1 kg) y finalmente con agua (214 litros). La torta de filtración se secó a continuación a aproximadamente 25 °C en un filtro para producir 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina en bruto (59,4 kg en húmedo, 41,6 kg en seco calculado en base a LOD). La 4-(6, 7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina en bruto se calentó a reflujo (aproximadamente 75 °C) en una mezcla de tetrahidrofurano (THF, 211,4 kg) y DMA (108,8 kg) durante aproximadamente 1 hora y después se enfrió hasta 0-5 °C y se envejeció durante aproximadamente 1 hora, después de lo cual se filtró el sólido, se lavó con THF (147,6 kg) y se secó sobre un filtro a vacío a aproximadamente 25 °C para dar 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina (34,0 kg).

Preparación alternativa de 4-(6, 7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina

Se cargaron 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona (34,8 kg) y 4-aminofenol (30,8 kg) y terc-pentóxido de sodio (1,8 equivalentes) 88,7 kg, 35 por ciento en peso en THF) en un reactor, seguido por N, N-dimetilacetamida (DMA, 293,3 kg). A continuación, se calentó esta mezcla a 105-115 °C durante aproximadamente 9 horas. Después de que la reacción se consideró completa, tal como se determina usando análisis de HPLC en proceso (menos del 2 por ciento de material de partida restante), el contenido del reactor se enfrió a 15-25 °C y se añadió agua (315 kg) durante un período de dos horas mientras se mantenía la temperatura entre 20-30 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante una hora adicional a 20-25 °C. El producto en bruto se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de 88 kg de agua y 82,1 kg de DMA, seguido por 175 kg de agua. El producto se secó en un secador de filtro durante 53 horas. El LOD mostró menos de un 1 por ciento p/p.

En un procedimiento alternativo, se utilizaron 1,6 equivalentes de terc-pentóxido de sodio y la temperatura de reacción aumentó desde 110-120°C. Además, la temperatura de enfriamiento aumentó a 35-40 °C y la temperatura de inicio de la adición de agua se ajustó a 35-40 °C con una exoterma permitida a 45 °C.

Preparación de ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió trietilamina (19,5 kg) a una solución enfriada (aproximadamente 5 °C) de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (24,7 kg) en THF (89,6 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera 5 °C. La solución se agitó durante aproximadamente 1,3 horas y a continuación se añadió cloruro de tionilo (23,1 kg), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 10 °C. Cuando la adición fue completa, la solución se agitó durante aproximadamente 4 horas manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. A continuación, se añadió una solución de 4-fluoroanilina (18,0 kg) en THF (33,1 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 10 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 horas, después de lo cual la reacción se consideró completa. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (218,1 kg). Esta solución se lavó secuencialmente con hidróxido sódico acuoso (10,4 kg, disuelto al 50 por ciento en 119 litros de agua), se diluyó adicionalmente con agua (415 litros), a continuación con agua (100 litros) y finalmente con cloruro de sodio acuoso (20,0 kg disueltos en 100 litros de agua). La solución orgánica se concentró mediante destilación al vacío (volumen residual de 100 litros) por debajo de 40 °C seguido de la adición de n-heptano (171,4 kg), lo que dio como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recuperó por filtración y se lavó con n-heptano (102,4 kg), dando lugar a ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (29,0 kg). El 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico en bruto se disolvió en metanol (139,7 kg) a aproximadamente 25 °C, seguido de la adición de agua (320 litros) dando lugar a una suspensión que se recuperó por filtración, se lavó secuencialmente con agua (20 litros) y n-heptano (103,1 kg) y después se secó en el filtro a aproximadamente 25 °C en atmósfera de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (25,4 kg).

Preparación de cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo

Se añadió cloruro de oxalilo (12,6 kg) a una solución de ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (22,8 kg) en una mezcla de THF (96,1 kg) y N,N-dimetilformamida (DMF; 0,23 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera de 25 °C. Esta solución se usó en la siguiente etapa sin procesamiento adicional.

5

Preparación alternativa de cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo

Se cargó un reactor con ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico (35 kg), 344 g de DMF y 175 kg de THF. La mezcla de reacción se ajustó a 12-17 °C y a continuación a la mezcla de reacción se cargaron 19,9 kg de cloruro de oxalilo durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se dejó agitando a 12-17 °C durante 3 a 8 horas. Esta solución se usó en la siguiente etapa sin procesamiento adicional.

Preparación de [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico

15

Se añadió la solución de la etapa anterior que contenía cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo a una mezcla del compuesto 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina (23,5 kg) y carbonato de potasio (31,9 kg) en THF (245,7 kg) y agua (116 L) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no excediera 30 °C. Cuando la reacción se completó (en aproximadamente 20 minutos), se añadió agua (653 litros). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante aproximadamente 10 horas, lo que dio lugar a la precipitación del producto. El producto se recuperó por filtración, se lavó con una solución prefabricada de THF (68,6 kg) y agua (256 litros), y se secó primero en un filtro bajo nitrógeno a aproximadamente 25 °C y a continuación a aproximadamente 45 °C bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (41,0 kg, 38,1 kg, calculado en base a LOD).

Preparación alternativa de [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico

Se cargó un reactor con 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina (35,7 kg, 1 equivalente), seguido por 412,9 kg de THF. A la mezcla de reacción se cargó una solución de 48,3 K₂CO₃ en 169 kg de agua. La solución de cloruro de ácido descrita en la Preparación alternativa de cloruro de 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarbonilo anterior fue transferida al reactor que contenía 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilamina mientras se mantenía la temperatura entre 20-30 °C durante un mínimo de dos horas. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante un mínimo de tres horas. A continuación, la temperatura de reacción se ajustó a 30-25 °C y la mezcla se agitó. La agitación se detuvo y se dejó que las fases de la mezcla se separaran. La fase acuosa inferior se extrajo y se descartó. A la fase orgánica superior remanente se añadieron 804 kg de agua. La reacción se dejó en agitación a 15-25 °C durante un mínimo de 16 horas.

El producto precipitó. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de 179 kg de agua y 157,9 kg de THF en dos porciones. El producto en bruto se secó bajo vacío durante al menos dos horas. A continuación, el producto seco se recogió a continuación en 285,1 kg de THF. La suspensión resultante se transfirió al recipiente de reacción y se agitó hasta que la suspensión se convirtió en una solución clara (disuelta), que requirió calentamiento hasta 30-35 °C durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron entonces 456 kg de agua a la solución, así como 20 kg de etanol SDAG-1 (etanol desnaturalizado con metanol durante dos horas. La mezcla se agitó a 15-25 °C durante al menos 16 horas. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de 143 kg de agua y 126,7 THF en dos porciones. El producto se secó en un punto de ajuste de temperatura máxima de 40 °C.

En un procedimiento alternativo, la temperatura de reacción durante la formación de cloruro de ácido se ajustó a 10-15 °C. La temperatura de recristalización se cambió de 15-25 °C a 45-50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta 15-25 °C durante 2 horas.

50

Preparación de [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, sal de (L)-malato

Se cargaron en un reactor [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (1-5; 13,3 kg), ácido L-málico (4,96 kg), metil etil cetona (MEK; 188,6 kg) y agua (37,3 kg) y la mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 74 °C) durante aproximadamente 2 horas. La temperatura del reactor se redujo a 50-55 °C y se filtró el contenido del reactor. Estas etapas secuenciales descritas anteriormente se repitieron dos veces más partiendo con cantidades similares de material de partida (13,3 kg), ácido L-málico (4,96 kg), MEK (198,6 kg) y agua (37,2 kg). El filtrado combinado se secó azeotrópicamente a presión atmosférica usando MEK (1133,2 kg) (volumen residual aproximado de 711 litros; KF ≤ 0,5% p/p) a aproximadamente a 74 °C. La temperatura del contenido del reactor se redujo a 20-25 °C y se mantuvo durante aproximadamente 4 horas dando lugar a un precipitado sólido que se filtró, se lavó con MEK (448 kg) y se secó bajo vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (45,5 kg).

Preparación alternativa de [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, sal de (L)-malato

Se cargaron en un reactor [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (47,9 kg), ácido L-málico (17,2), 658,2 kg de etil metil cetona y 129,1 kg de agua (37,3 kg) y la mezcla se calentó a 50-55 °C durante aproximadamente 1-3 horas, y a continuación a 55-60 °C durante 4-5 horas adicionales. La mezcla se aclaró mediante filtración a través de un cartucho de 1 µm. La temperatura del reactor se ajustó a 20-25 °C y se destiló al vacío con un vacío a 150-200 mm Hg con una temperatura máxima de la camisa de 55 °C hasta un intervalo de volumen de 558 a 731 litros.

La destilación al vacío se llevó a cabo dos veces más con la carga de 380 kg y 380,2 kg de etil metil cetona, respectivamente. Después de la tercera destilación, el volumen de la mezcla se ajustó a 18 v/p de [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico mediante la carga de 159,9 kg de etil metil cetona para dar un volumen total de 880 litros. Se llevó a cabo una destilación al vacío adicional mediante el ajuste de 245,7kg de etil metil cetona. La mezcla de reacción se dejó con agitación moderada a 20-25 °C durante al menos 24 horas. El producto se filtró y se lavó con 415,1 kg de etil metil cetona en tres porciones. El producto se secó bajo vacío con el punto de ajuste de temperatura de la camisa a 45 °C.

En un procedimiento alternativo, el orden de adición fue cambiado de modo que se añadió una solución de 17,7 kg de ácido L-málico disuelto en 129,9 kg de agua a [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (48,7 kg) en etil metil cetona (673,3 kg).

Estudios de casos

Las vías de señalización de MET y VEGF parecen jugar papeles importantes en la función de osteoblastos y osteoclastos. Se ha observado una fuerte tinción inmunohistoquímica de MET en ambos tipos de células en el desarrollo de los huesos. HGF y MET son expresados por osteoblastos y osteoclastos in vitro y median respuestas celulares, tales como la proliferación, la migración y la expresión de ALP. Se ha propuesto la secreción de HGF por osteoblastos como factor clave en el acoplamiento de osteoblastos/osteoclastos, y en el desarrollo de metástasis ósea por células tumorales que expresan MET. Los osteoblastos y osteoclastos también expresan VEGF y sus receptores, y la señalización de VEGF en estas células está implicada en potenciales mecanismos de retroalimentación autocrina y/o paracrina que regulan la migración, la diferenciación y la supervivencia celular.

Las metástasis óseas están presentes en el 90 por ciento de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), lo que causa una morbilidad y mortalidad significativas. La activación de las vías de señalización de MET y VEGFR está implicada en el desarrollo de metástasis óseas en CRPC. Tres pacientes con CRPC metastático tratados con el Compuesto 1, un inhibidor de MET y VEGFR, tuvieron respuestas significativas con una resolución casi completa de las lesiones óseas, una marcada reducción del dolor en los huesos y los niveles de fosfatasa alcalina total en suero (tALP) y la reducción en la enfermedad medible. Estos resultados indican que la modulación dual de las vías de señalización de MET y VEGFR es un enfoque terapéutico útil para el tratamiento de CRPC.

El compuesto 1 es un inhibidor de tirosina quinasa multidiana biodisponible por vía oral con una potente actividad contra MET y VEGFR2. El compuesto 1 suprime la señalización de MET y VEGFR2, rápidamente induce la apoptosis de células endoteliales y células tumorales, y provoca la regresión del tumor en modelos de tumor de xenoinjerto. El compuesto 1 también reduce significativamente la invasividad tumoral y la metástasis y sustancialmente mejora la supervivencia global en un modelo de tumor neuroendocrino pancreático murino. En un estudio clínico de fase 1, el Compuesto 1 fue generalmente bien tolerado, siendo la fatiga, diarrea, anorexia, erupción cutánea y eritrodismestesia palmo-plantar los efectos adversos más comúnmente observados.

En base a la lógica objetivo y la actividad antitumoral observada en los estudios clínicos, se llevó a cabo una prueba en fase 2 adaptativa en múltiples indicaciones que incluyen CRPC (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00940225> para el estudio NCT00940225, última visita 20 de septiembre de 2011)), en el que el Compuesto 1 se administró como una dosis de 100 mg a los pacientes. Los resultados en los tres primeros pacientes con CRPC con evidencia de metástasis óseas en gammagrafías óseas inscritos en este estudio se describen en los siguientes casos de estudio.

Las características de referencia de los pacientes 1-3 se resumen en la Tabla 1.

Resumen de las características de referencia y mejores respuestas preliminares para pacientes con CRPC tratados con el compuesto 1			
Características de referencia	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	77	73	66
Diagnóstico	1993	2009	2009
Estado funcional de	1	0	1

ECOG			
Localización(es) de la enfermedad	Pulmón, LN, hueso	Hígado, LN hueso	LN, hueso
Terapias previas al cáncer	Prostatectomía radical, radiación al lecho prostático, CAB, DES docetaxel	Radiación a la rama púlica y acetábulo, CAB	CAB, docetaxel
Bisfosfonatos	No	No	Sí
Narcóticos	Sí	No	No
Dolor	Sí	Sí	Sí
PSA (ng/ml)	430,4	14,7	2,8
tALP (U/litro)	689	108	869
Hemoglobina (g/dl)	13,5	13,3	10,2
Resumen de las mejores respuestas			
Respuesta tumoral	-41%	-20%	-51%
Gammagrafía ósea	Resolución completa	Mejora	Casi resolución
Dolor	Mejora	Sin dolor	Sin dolor
PSA	-78%	+61%	-57%
tALP	-77%	-6%	-77%
Hemoglobina (g/dl)	+1,4	+1,8	+2,2
ADT, terapia de privación de andrógenos; CAB, bloqueo androgénico combinado (leuprolide + bicalutamida); DES, dietilestilbestrol; LN, ganglio linfático; PSA, antígeno específico de próstata; tALP, fosfatasa alcalina total.			

El paciente 1 fue diagnosticado con cáncer de próstata localizado en 1993 y se trató con prostatectomía radical (puntuación de Gleason no disponible; PSA, 0,99 ng/ml). En 2000, la recurrencia local de la enfermedad fue tratada con radioterapia. En 2001, se inició el bloqueo androgénico combinado (CAB) con leuprolide y bicalutamida para el aumento de PSA (3,5 ng/ml). En 2006, se administró dietilestilbestrol (DES) brevemente. En 2007, se administraron 6 ciclos de docetaxel para nuevas metástasis pulmonares. El aumento de PSA era insensible a la retirada del antiandrogéno. La terapia de ablación con andrógenos continuó hasta progresión clínica. En octubre de 2009, la metástasis ósea a la columna vertebral asociada con pinzamiento en la médula espinal y dolor de espalda fue tratada con radioterapia (37,5 Gy). En febrero de 2010, se realizó una gammagrafía ósea debido al aumento de dolor de huesos y mostró una captación difusa de radiotrazador en el esqueleto axial y apendicular. Una tomografía computarizada reveló nuevas metástasis de ganglios linfáticos pulmonares y mediastínicos. PSA fue de 430,4 ng/ml.

El paciente 2 fue diagnosticado en abril de 2009 después de la presentación con una fractura patológica (puntuación de Gleason, 4 + 5 = 9; PSA, 45,34 ng/ml). La gammagrafía ósea mostró captación de radiotrazador en el ala ilíaca izquierda, articulación sacroilíaca izquierda, cabeza femoral y la sínfisis púlica. La biopsia de la rama púlica izquierda confirmó adenocarcinoma metastásico con lesiones líticas y blásticas mixtas. CAB con leuprolide y bicalutamida y la radioterapia (8 Gy) a la rama púlica izquierda y el acetábulo dio lugar al alivio del dolor óseo y la normalización del PSA. El aumento de PSA en noviembre de 2009 (16 ng/ml) era insensible a la retirada de antiandrogéno. En febrero de 2010, la gammagrafía ósea mostró múltiples focos de todo el esqueleto axial y apendicular. Una tomografía computarizada reveló la ampliación de ganglios linfáticos retroperitoneales y metástasis de hígado (PSA, 28,1 ng/ml). Una progresión de la enfermedad se caracterizó por dolor óseo recurrente, nueva metástasis a pulmón e hígado.

El paciente 3 fue diagnosticado en abril de 2009 después de presentar con dolor en la cadera derecha (puntuación de Gleason, 4 + 5 = 9; PSA, 2,6 ng/ml). La gammagrafía ósea mostró captación de radiotrazador en múltiples sitios a lo largo del esqueleto axial y apendicular. Una tomografía computarizada reveló adenopatía retroperitoneal, ilíaca común y supraclavicular. Se inició CAB con leuprolide y bicalutamida. El paciente recibió 6 ciclos de docetaxel a lo largo de diciembre de 2009. Después del tratamiento, una gammagrafía ósea no mostró cambios. Una tomografía computarizada reveló la casi resolución de la adenopatía retroperitoneal e ilíaca común. En marzo de 2010, el PSA comenzó a aumentar y empeoró el dolor en los huesos. Una repetición de la gammagrafía ósea mostró nuevos focos, y una tomografía computarizada mostró un aumento en la adenopatía retroperitoneal, para-aórtica y adenopatía ilíaca común bilateral. El aumento de PSA en abril de 2010 (2,8 ng/ml) y el aumento de dolor en los huesos eran insensibles a la retirada de antiandrogéno.

35 **Resultados**

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de la selección para el estudio.

El paciente 1 comenzó con el compuesto 1 el 12 de febrero, 2010. Cuatro semanas más tarde, se informó de una
 5 reducción significativa en el dolor óseo. En la semana 6, la gammagrafía ósea mostró una disminución drástica en la
 captación del radiotrazador por metástasis óseas (Figura 1A). Una tomografía computarizada mostró una respuesta
 parcial (PR) con una disminución del 33% en las lesiones diana medibles (Figura 1C). En la semana 12, se observó
 una resolución casi completa de las lesiones óseas y una disminución del 44% en las lesiones diana y era estable
 hasta la semana 18. En correspondencia con la respuesta a la gammagrafía ósea, después de un aumento inicial,
 10 los niveles de tALP en suero disminuyeron de 689 U/litros al inicio del estudio (basal o de referencia) a 159 U/litros
 en la semana 18 (Figura 1B y Tabla 1). Además, hubo un aumento en la hemoglobina de 1,4 g/dl en la semana 2 en
 comparación con el inicio del estudio (Tabla 1). El PSA disminuyó de 430 ng/ml al inicio del estudio a 93,5 ng/ml en
 la semana 18 (Figura 1B y Tabla 1). El paciente estaba en tratamiento abierto hasta la semana 18 cuando se retiró
 después de desarrollar diarrea de grado 3.

15 El paciente 2 comenzó con el compuesto 1 el 31 de marzo de 2010. En la Semana 4, se informó de reducción en el
 dolor óseo. En la semana 6, la gammagrafía ósea mostró una ligera capacidad de captación de radiotrazador por
 lesiones óseas (Figura 2A) y una tomografía computarizada mostró una disminución del 13% en las lesiones diana
 (Figura 2C). En la semana 12, se observaron una reducción sustancial de la captación de radiotrazador (Figura 2A) y
 20 una disminución del 20% en la enfermedad medible (Tabla 1). Después de la aleatorización a placebo en la semana
 12, el paciente desarrolló dolor óseo severo y pinzamiento de la raíz nerviosa del sacro. Se administró radiación a la
 columna vertebral y el paciente fue cruzado con el tratamiento de etiqueta abierta con compuesto 1 en la semana
 15. Los niveles séricos de tALP estaban dentro del intervalo normal (101 a 144 U/L) (Figura 2B). La hemoglobina se
 incrementó en 1,8 g/dl en la semana 12 en comparación con la referencia (Tabla 1). PSA alcanzó un máximo cerca
 25 de 6 veces la referencia antes de la semana 16, pero a continuación se redujo a 2 veces la referencia antes de la
 semana 18 posterior a cruzar con el compuesto 1 desde el placebo (Figura 2B y Tabla 1). El paciente continúa en
 tratamiento con el compuesto 1 desde septiembre de 2010.

El paciente 3 comenzó con el compuesto 1 el 26 de abril de 2010. Después de tres semanas, se informó de una
 30 resolución completa del dolor. En la semana 6, la gammagrafía ósea mostró una reducción drástica en la captación
 del radiotrazador (Figura 3A) y una tomografía computarizada mostró una PR con una disminución del 43% en las
 lesiones diana medibles. En la semana 12 se observaron una resolución completa de las lesiones óseas en la
 gammagrafía ósea (Figura 3A) y una disminución del 51% en la enfermedad medible (Tabla 1 y la Figura
 3B)). Después de un aumento inicial, los niveles de tALP en suero disminuyeron de manera constante, con tALP en
 35 869 U/L al inicio del estudio y 197 U/L en la semana 18 (Figura 3B y Tabla 1). La hemoglobina aumentó 2,2 g/dl en
 la semana 2 en comparación con la referencia (Tabla 1). El PSA disminuyó desde 2,4 ng/ml en el cribado a 1,2 ng/ml
 en la semana 18 (Figura 3B y Tabla 1). El paciente continúa en tratamiento con el compuesto 1 desde septiembre de
 2010.

40 **Discusión**

Los tres pacientes experimentaron una disminución notable en la captación de radiotrazador en la gammagrafía
 ósea tras el tratamiento con el compuesto 1. Estos resultados fueron acompañados por reducciones sustanciales en
 el dolor óseo y la evidencia de respuesta o de estabilización en lesiones de tejidos blandos durante la terapia con el
 45 compuesto 1. El inicio del efecto fue muy rápido en dos de los pacientes, con una mejora sustancial o casi resolución
 de gammagrafía ósea y mejora en el dolor que ocurre en las primeras 6 semanas. En el tercer paciente, se observó
 un destello aparente en la gammagrafía ósea a las 6 semanas, seguido de mejora antes de 12 semanas. Hasta
 donde sabemos, un impacto tan amplio y rápido tanto en la enfermedad de tejido óseo y blando no se ha observado
 en esta población de pacientes.

50 La captación de radiotrazador en el hueso depende tanto del flujo sanguíneo local como de la actividad
 osteoblástica, los cuales pueden ser patológicamente modulados por las células tumorales asociadas con la lesión
 ósea. Por lo tanto, la resolución de la captación puede ser atribuible a cualquier interrupción del flujo sanguíneo
 local, la modulación directa de la actividad osteoblástica, un efecto directo sobre las células tumorales en hueso o
 55 una combinación de estos procesos. Sin embargo, una disminución de la captación en la gammagrafía ósea en
 hombres con CRPC sólo ha sido raramente observada con terapia dirigida con VEGF/VEGFR, a pesar de
 numerosos ensayos con tales agentes. Del mismo modo, solamente se ha informado de observaciones de
 disminución de la captación en la gammagrafía ósea en pacientes con CRPC raramente para abiraterona, que
 reconoce células cancerosas directamente, y para dasatinib, que reconoce las células cancerosas y los
 60 osteoclastos. Por lo tanto, el reconocimiento de la angiogénesis sola o el reconocimiento selectivamente de las
 células tumorales y/u osteoclastos, no ha dado lugar a efectos similares a los observados en los pacientes tratados
 con el Compuesto 1.

Estos resultados indican un papel crítico potencial de las vías de señalización de MET y VEGF en la progresión del
 65 CRPC y señalan que reconociendo simultáneamente estas vías se puede mantener la reducción de la morbilidad y
 mortalidad en esta población de pacientes.

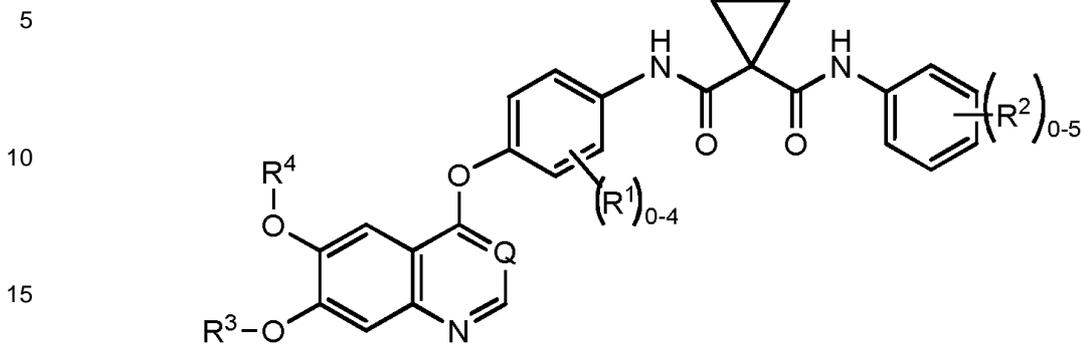
Otras realizaciones

La descripción anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, para fines de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones sin salirse del alcance de la invención, tal como se define por las reivindicaciones adjuntas. Será obvio para un experto en la técnica que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I



I

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es halo;

R² es halo;

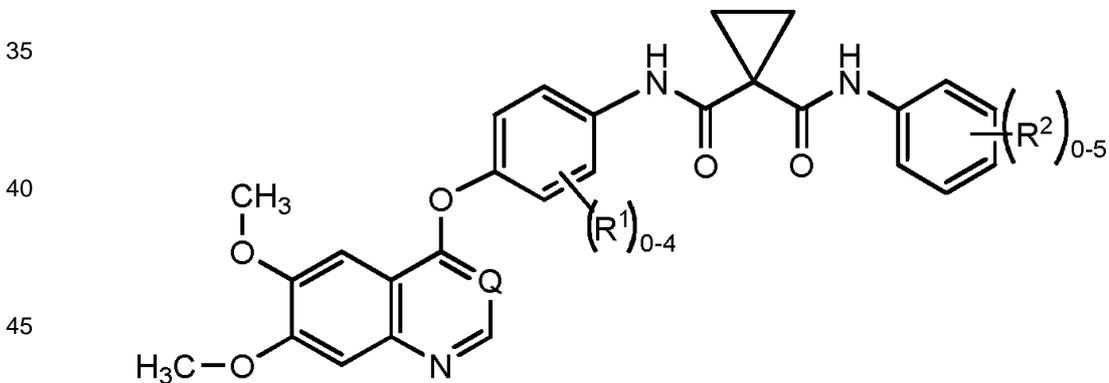
R³ es alquilo (C₁-C₆);

25 R⁴ es alquilo (C₁-C₆); y

Q es CH o N.

para usar en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

30 2. Compuesto para usar, según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula Ia:



Fórmula Ia

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es halo;

55 R² es halo; y

Q es CH o N.

3. Compuesto para usar, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es el compuesto 1:

60

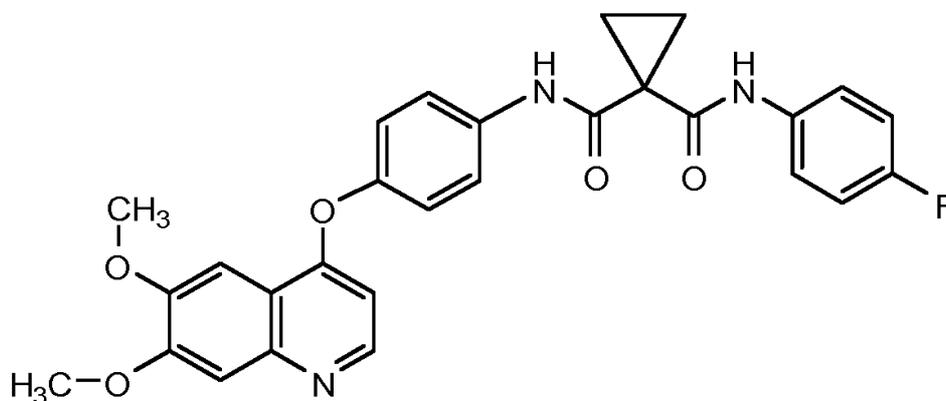
65

5

10

15

20

**Compuesto 1**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. Compuesto para usar, según la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula I está en la forma de sal de malato.

5. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto de Fórmula I está en forma de sal de (L)- o (D)-malato.

30

6. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto de Fórmula I está en la forma cristalina N-1 forma de la sal de (L)-malato y/o la sal de (D)-malato.

7. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en el tratamiento de CRPC.

35

8. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en el tratamiento de metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

9. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la mejora de la deposición anormal de hueso no estructurado acompañada por el aumento de fracturas esqueléticas, compresión de la médula espinal y dolor óseo severo de las metástasis óseas osteoblásticas.

40

10. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la reducción o estabilización de las lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC.

45

11. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la reducción del dolor óseo debido a las lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC.

12. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en el tratamiento o minimizar el dolor óseo debido a las lesiones óseas metastásicas asociadas con CRPC.

50

13. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la prevención de metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

55 14. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata que son resistentes a la castración pero aún no han avanzado a la enfermedad metastásica.

15. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en la extensión de la supervivencia global en pacientes con CRPC.

60

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

65

17. Uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o metástasis óseas osteoblásticas asociadas con CRPC.

Paciente 1

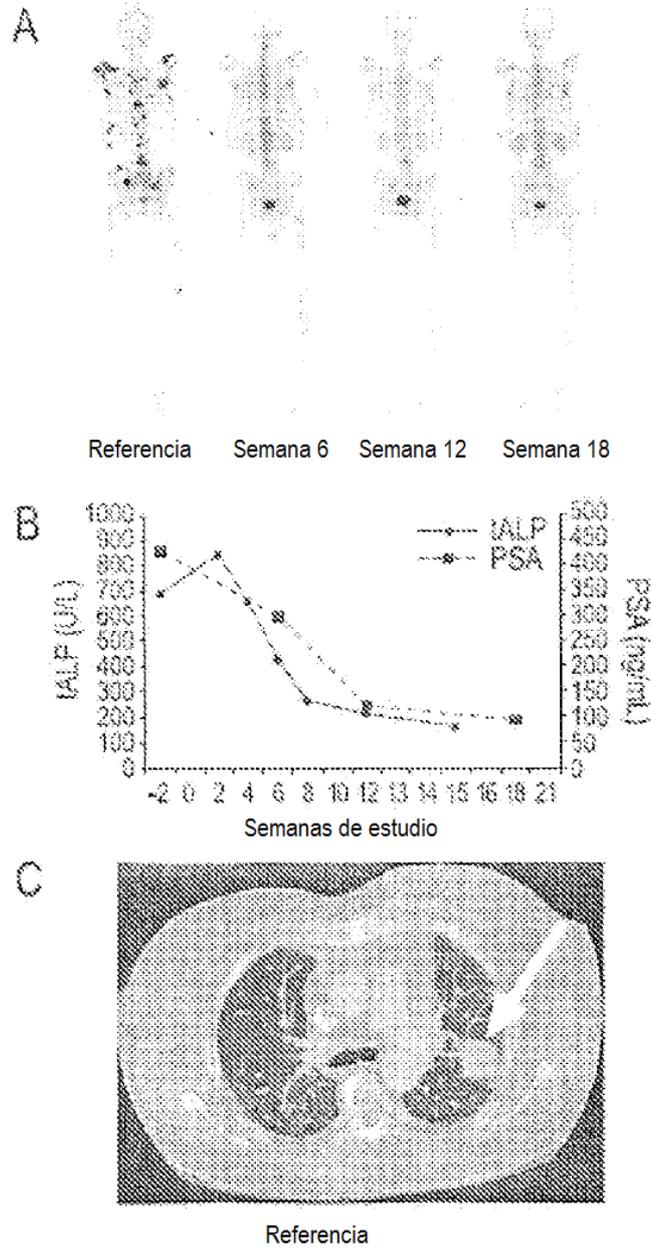


FIG. 1

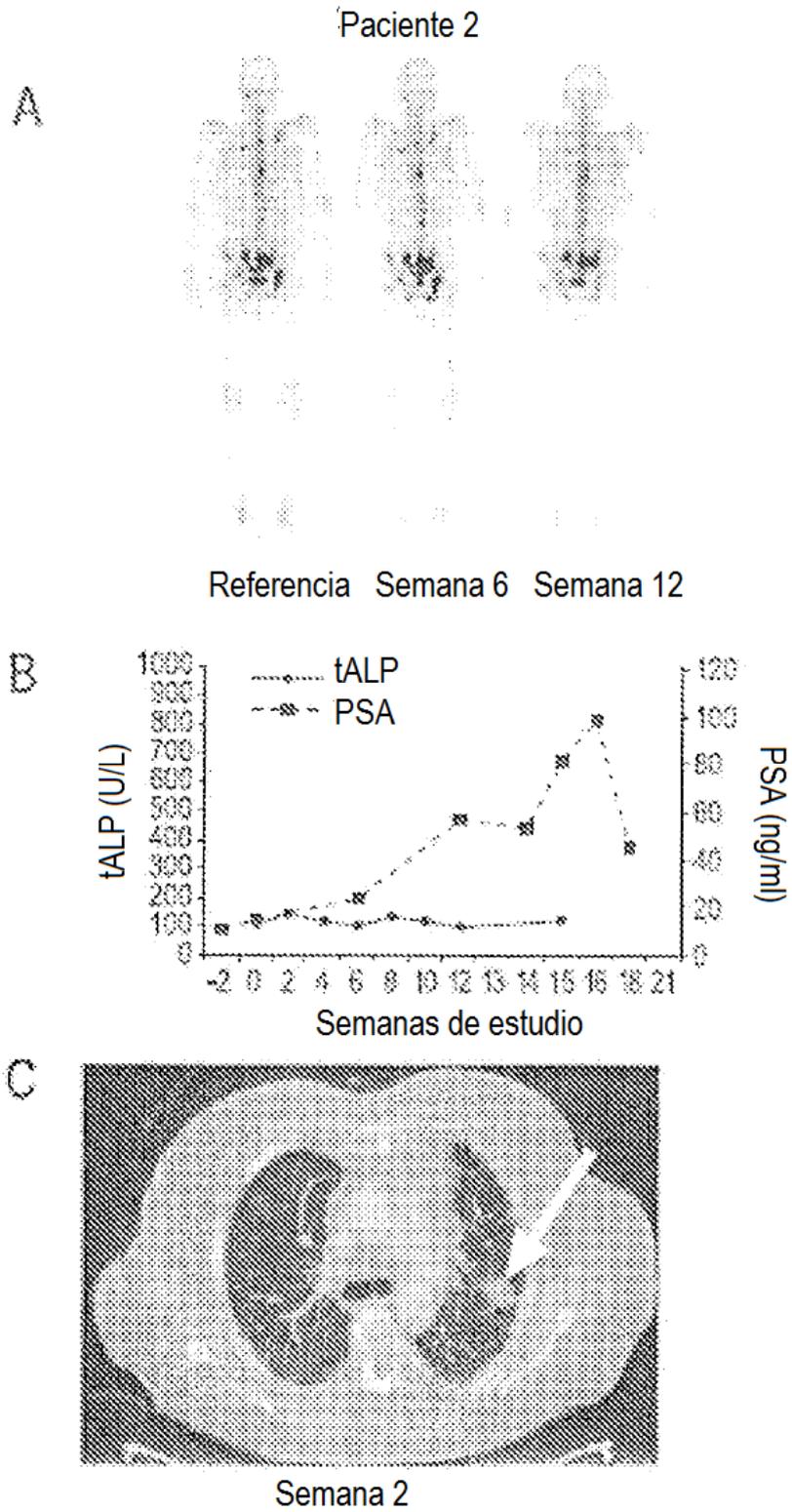
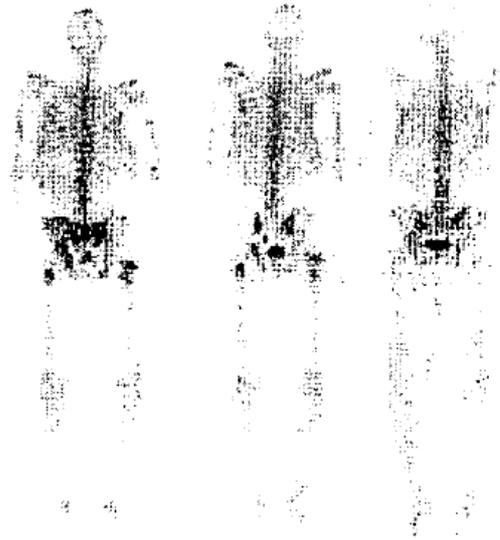


FIG. 2

Paciente 3

A



Referencia Semana 6 Semana 12

B

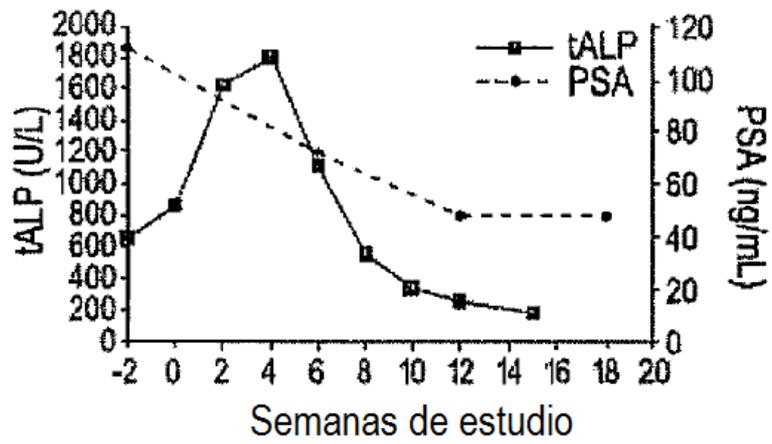


FIG. 3