



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 288**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04716136 .9**
96 Fecha de presentación : **01.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1599466**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-1,3,5-perhidrotriazapina útiles en el tratamiento de angiogénesis hiperproliferativa y trastornos inflamatorios.**

30 Prioridad: **28.02.2003 US 450323 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **Bayer HealthCare L.L.C.**
555 White Plains Road
Tarrytown, New York 10591, US

72 Inventor/es: **Boyer, Stephen;**
Dumas, Jacques;
Phillips, Barton;
Scott, William J.;
Smith, Roger, A.;
Chen, Jianqing;
Jones, Benjamin y
Wang, Gan

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 357 288 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxo-1,3,5-perhidrotriazapina útiles en el tratamiento de angiogénesis hiperproliferativa y trastornos inflamatorios.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos nuevos, composiciones farmacéuticas conteniendo tales compuestos y al uso de aquellos compuestos o composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos y de angiogénesis, como un único agente o en combinación con otros ingredientes activos, por ejemplo, terapias citotóxicas.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Activación de la vía de transducción de señales ras indica una cascada de eventos que tienen un impacto profundo en la proliferación, diferenciación, y transformación celular. Raf quinasa, un efector descendente de ras, es reconocido como un mediador clave de estas señales desde los receptores de la superficie celular hasta el núcleo celular (Lowy, D. R.; Willumsen, B. M. *Ann. Rev. Biochem.* 1993, 62, 851; Bos, J. L. *Cancer Res.* 1989, 49, 4682). Se ha demostrado que la inhibición del efecto de ras activo por la inhibición de la vía de señalización de raf quinasa por la administración de anticuerpos desactivadores de raf quinasa o por coexpresión de raf quinasa dominante negativa o MEK dominante negativa, el sustrato de raf quinasa, conduce a la reversión de células transformadas al fenotipo de crecimiento normal (véase: Daum *et al.* *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 474-80; Fridman *et al.* *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 30105-8. Kolch *et al.* (*Nature* 1991, 349, 426-28) han indicado además que la inhibición de expresión de raf por ARN antisentido bloquea la proliferación celular en oncogenes asociados a la membrana. De forma similar, la inhibición de raf quinasa (por oligodeoxinucleótidos antisentido) ha sido correlacionada *in vitro* e *in vivo* con la inhibición del crecimiento de una variedad de tipos de tumores humanos (Monia *et al.*, *Nat. Med.* 1996, 2, 668-75). Algunos ejemplos de inhibidores de molécula pequeños de actividad de Raf quinasa son importantes agentes para el tratamiento contra el cáncer. (Naumann, U.; Eisenmann-Tappe, I.; Rapp, U. R. *Recent Results Cancer Res.* 1997, 143, 237; Monia, B. P.; Johnston, J. F.; Geiger, T.; Muller, M.; Fabbro, D. *Nature Medicine* 1996, 2, 668).

30 Para soportar el crecimiento progresivo del tumor más allá del tamaño de 1-2 mm³, se ha reconocido que las células tumorales requieren un estroma funcional, una estructura de soporte que consiste en fibroblasto, células musculares lisas, células endoteliales, proteínas de matriz extracelulares, y factores solubles (Folkman, J., *Semin Oncol.* 2002, 29 (6 Suppl 16), 15-8). Los tumores inducen la formación de tejidos estromales a través de la secreción de factores de crecimiento solubles tales como PDGF y factor beta de crecimiento transformante (TGF-beta), que a su vez estimulan la secreción de factores complementarios por células huéspedes tales como factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos factores estimuladores inducen la formación de vasos sanguíneos nuevos, o angiogénesis, lo que aporta oxígeno y nutrientes al tumor y permite su crecimiento y proporciona una vía para metástasis. Se cree que algunas terapias dirigidas a la inhibición de la formación de estroma inhibirán el crecimiento de tumores epiteliales de una amplia variedad de tipos histológicos. (George, D. *Semin Oncol.* 2001, 28(5 Suppl 17), 27-33; Shaheen, R.M., *et al.*, *Cancer Res.* 2001, 61(4), 1464-8; Shaheen, R.M., *et al.* *Cancer Res.* 1999, 59(21), 5412-6). No obstante, debido a la naturaleza compleja y los factores de crecimiento múltiples implicados en el proceso de angiogénesis y progresión tumoral, un agente dirigido a una única vía puede tener eficacia limitada. Es deseable proporcionar tratamiento contra varias vías de señalización clave utilizadas por tumores para inducir la angiogénesis en el estroma huésped. Éstas incluyen PDGF, un estimulador potente de formación de estroma (Ostman, A. y C.H. Heldin, *Adv Cancer Res.* 2001, 80, 1-38), FGF, un quimio-atrayente y mitógeno para fibroblastos y células endoteliales, y VEGF, un regulador potente de vascularización.

45 PDGF es otro regulador clave de formación estromal que se segrega por muchos tumores en una forma paracrina y se cree que promueve el crecimiento de fibroblastos, músculo liso y células endoteliales, promoviendo la formación de estromas y angiogénesis. PDGF fue originalmente identificado como el producto del oncogén v-sis del virus del sarcoma símico (Heldin, C.H., *et al.*, *J Cell Suppl.* 1985, 3, 65-76). El factor de crecimiento se compone de dos cadenas peptídicas, referidas como cadenas A o B que comparten un 60% de la homología en su secuencia de aminoácidos primaria. Las cadenas son entrecruzadas con disulfuro para formar la proteína madura de 30 kDa compuesta por bien homo- o heterodímeros AA, BB o AB. PDGF se encuentra a niveles altos en plaquetas, y se expresa por células endoteliales y células de músculo liso vasculares. Además, la producción de PDGF es sobrerregulada bajo condiciones de oxígeno bajas tales como aquellas encontradas en tejido tumoral poco vascularizado (Kourembanas, S., *et al.*, *Kidney Int.* 1997, 51(2), 438-43). PDGF se enlaza con afinidad elevada al receptor PDGF, un receptor de tirosina quinasa de transmembrana de 124 kDa de 1106 aminoácidos (Heldin, C.H., A. Ostman, y L. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta.* 1998, 1378(1), 79-113). PDGFR se encuentra como cadenas de homo- o heterodímero que tienen un 30% de homología global en su secuencia de aminoácidos y un 64% de homología entre sus dominios de quinasa (Heldin, C.H., *et al.* *Embo J.* 1988, 7(5), 1387-93). PDGFR es un elemento de una familia de receptores de tirosina quinasa con dominios de quinasa de división que incluye VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit, y FLT3. El receptor de PDGF se expresa principalmente en fibroblasto, células de músculo liso, y pericitos y en una extensión inferior en neuronas, células mesangiales renales, de Leydig, y de Schwann del sistema nervioso central. Después de la unión al receptor, PDGF induce la dimerización del receptor y sufre auto y trans-fosforilación de residuos de tirosina que aumentan la actividad de quinasa de los receptores y promueve el reclutamiento de efectores descendentes a través de la activación de dominios de unión a proteínas SH2. Varias moléculas de señalización forman complejos con PDGFR activado incluyendo PI-3-quinasa, fosfolipasa C-gamma, src y GAP (proteína activante de GTPasa para p21-

ras) (Soskic, V., *et al.* Biochemistry, 1999, 38(6), 1757-64). A través de la activación de PI-3-quinasa, PDGF activa la vía de señalización Rho que induce la motilidad y migración celular, y a través de la activación de GAP, induce mitogénesis a través de la activación de p21-ras y la vía de señalización MAPK.

5 En adultos, se cree que la función más importante de PDGF es facilitar y aumentar el índice de cicatrización de una herida y mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E.A. y D.J. Leaper, Wound Repair Regen, 2000, 8(5), 392-8; Yu, J., A. Moon, y H.R. Kim, Biochem Biophys Res Commun, 2001, 282(3), 697-700). PDGF se encuentra a concentraciones altas en plaquetas y es un potente quimioatrayente para fibroblastos, células de músculo liso, neutrófilos y macrófagos. Además de su papel en la cicatrización de una herida PDGF se conoce por ayudar a
10 mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos, PDGF recluta pericitos y células de músculo liso que se necesitan para la integridad estructural de los vasos. Se cree que PDGF juega un papel similar durante la neovascularización tumoral. Como parte de su papel en angiogénesis PDGF controla la presión de fluidos intersticiales, regulando la permeabilidad de los vasos a través de su regulación de la interacción entre células tisulares conjuntivas y la matriz extracelular. La inhibición de la actividad de PDGFR puede reducir la presión intersticial y
15 facilitar el flujo de citotóxicos en tumores mejorando la eficacia antitumoral de estos agentes (Pietras, K., *et al.* Cancer Res, 2002, 62(19), 5476-84; Pietras, K., *et al.* Cancer Res, 2001, 61 (7), 2929-34).

PDGF puede promover el crecimiento tumoral a través de la estimulación de paracrina o de autocrina de receptores PDGFR en células estromales o células tumorales directamente, o a través de la amplificación del receptor o activación
20 del receptor por recombinación. PDGF sobre-expresado puede transformar células de melanoma humanas y queratinocitos (Forsberg, K., *et al.* Proc Natl Acad Sci USA., 1993, 90(2), 393-7; Skobe, M. y N.E. Fusenig, Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(3), 1050-5), dos tipos de célula que no expresan receptores PDGF, supuestamente por el efecto directo de PDGF en la formación de estromas y la inducción de angiogénesis. Esta estimulación de paracrina del estroma tumoral es también observada en carcinomas de colon, pulmón, mama, y próstata (Bhardwaj, B., *et al.* Clin Cancer Res, 1996, 2(4), 773-82; Nakanishi, K., *et al.* Mod Pathol, 1997, 10(4), 341-7; Sundberg, C., *et al.* Am J Pathol, 1997, 151
25 (2), 479-92; Lindmark, G., *et al.* Lab Invest, 1993, 69(6), 682-9; Vignaud, J.M., *et al.* Cancer Res, 1994, 54(20), 5455-63) donde los tumores expresan PDGF, pero no el receptor. La estimulación de autocrina del crecimiento de células tumorales, donde una fracción grande de tumores analizados expresa tanto el ligando PDGF como el receptor, ha sido proporcionada en glioblastomas (Fleming, T.P., *et al.* Cancer Res, 1992, 52(16), 4550-3), sarcomas de tejido blandos (Wang, J., M.D. Coltrera, y A.M. Gown, Cancer Res, 1994, 54(2), 560-4) y cánceres de ovario (Henriksen, R., *et al.* Cancer Res, 1993, 53(19), 4550-4), próstata (Fudge, K., C.Y. Wang, y M.E. Stearns, Mod Pathol, 1994, 7(5), 549-54), páncreas (Funa, K., *et al.* Cancer Res, 1990, 50(3), 748-53) y pulmón (Antoniades, H.N., *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(9), 3942-6). La activación independiente del ligando del receptor se encuentra a una extensión inferior pero ha sido proporcionada en leucemia crónica mielomonocítica (CMML) donde el evento de translocación
35 cromosómica forma una proteína de fusión entre el factor TEL de transcripción tipo Ets y el receptor PDGF. Además, mutaciones activantes en PDGFR han sido encontradas en tumores gastrointestinales estromales en los que la activación de c-Kit no está implicada (Heinrich, M.C., *et al.*, Science, 2003, 9, 9). Ciertos inhibidores de PDGFR interferirán con el desarrollo tumoral estromal y se considera que inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis.

40 Otro regulador más importante de angiogénesis y vasculogénesis tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades dependientes angiogénicas es el factor del crecimiento vascular endotelial (VEGF; también llamado factor de permeabilidad vascular, VPF). VEGF representa una familia de isoformas de mitógenos existentes en formas homodiméricas debido al empalme de ARN alternativo. Las isoformas de VEGF se proporcionan por ser altamente específicas para células endoteliales vasculares (para revisiones, véase: Farrara *et al.* Endocr. Rev. 1992, 13, 18; Neufeld
45 *et al.* FASEB J. 1999, 13, 9).

La expresión de VEGF se proporciona para ser inducida por hipoxia (Shweiki *et al.* Nature 1992, 359, 843), al igual que por una variedad de citoquinas y factores de crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante. Hasta la fecha, VEGF y los elementos de la familia de
50 VEGF han sido proporcionados para enlazar con una o más de tres tirosinas quinasa del receptor de membrana (Mustonen *et al.* J. Cell Biol., 1995, 129, 895), receptor-1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina quinasa-1 tipo fms), VEGFR-2 (también conocido como receptor conteniendo dominio de inserción de quinasa (KDR); el análogo de murina de KDR es conocido como quinasa-1 de hígado fetal (flk-1)), y VEGFR-3 (también conocido como flt-4). Se ha demostrado que KDR y flt-1 tienen propiedades de transducción de señales diferentes (Waltenberger *et al.* J. Biol. Chem. 1994, 269, 26988); Park *et al.* Oncogene 1995, 10, 135). Así, KDR sufre una fuerte fosforilación de
55 tirosina dependiente del ligando en células intactas, mientras que flt-1 muestra una respuesta débil. Así, se cree que la unión a KDR es un requisito crítico para la inducción del espectro completo de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

60 *In vivo*, VEGF juega un papel central en la vasculogénesis, e induce la angiogénesis y permeabilización de vasos sanguíneos. La expresión de VEGF desregulada contribuye al desarrollo de varias enfermedades que se caracterizan por procesos de angiogénesis anormal y/o de hiperpermeabilidad. Se cree que la regulación de la cascada de transducción de señales mediada por VEGF por algunos agentes puede proporcionar un modo útil para controlar los procesos anormales de angiogénesis y/o de hiperpermeabilidad.

65 La angiogénesis se considera como un prerrequisito importante para el crecimiento de tumores más allá de aproximadamente 1-2 mm. Oxígeno y nutrientes se pueden suministrar a células en un tumor más pequeño que este límite a través de difusión. No obstante, se cree que cada tumor depende de angiogénesis para un crecimiento continuo después

de que éste ha alcanzado un cierto tamaño. Células tumorigénicas dentro de regiones hipóxicas de tumores responden por estimulación de producción de VEGF, que desencadena la activación de células endoteliales inertes para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. (Shweiki *et al.* Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1995, 92, 768). Además, la producción de VEGF en regiones tumorales donde no hay angiogénesis puede proceder a través de la vía de transducción de señales ras (Grugel *et al.* J. Biol. Chem., 1995, 270, 25915; Rak *et al.* Cancer Res. 1995, 55, 4575). Estudios de hibridación *in situ* han demostrado que el ARNm de VEGF es fuertemente desregulado en una amplia variedad de tumores humanos, incluyendo carcinomas de pulmón (Mattern *et al.* Br. J. Cancer 1996, 73, 931), de tiroides (Viglietto *et al.* Oncogene 1995, 11, 1569), y de mama (Brown *et al.* Human Pathol. 1995, 26, 86), de tracto gastrointestinal (Brown *et al.* Cancer Res. 1993, 53, 4727; Suzuki *et al.* Cancer Res. 1996, 56, 3004), de riñón y vejiga (Brown *et al.* Ser. J. Pathol. 1993, 143I, 1255), de ovario (Olson *et al.* Cancer Res. 1994, 54, 1255), y cervical (Guidi *et al.* J. Nat'l Cancer Inst. 1995, 87, 12137), al igual que angiosarcoma (Hashimoto *et al.* Lab. Invest. 1995, 73, 859) y diferentes tumores intracraneales (Plate *et al.* Nature 1992, 359, 845; Phillips *et al.* Inf. J. Oncol. 1993, 2, 913; Berkman *et al.* J. Clin. Invest., 1993, 91, 153). Anticuerpos monoclonales neutralizantes para KDR han demostrado ser eficaces en el bloqueo de la angiogénesis tumoral (Kim *et al.* Nature 1993, 362, 841; Rockwell *et al.* Mol. Cell. Differ. 1995, 3, 315).

Sobre-expresión de VEGF, por ejemplo bajo condiciones de hipoxia extrema, pueden llevar a angiogénesis intraocular, dando como resultado hiperproliferación de vasos sanguíneos, conduciendo finalmente a ceguera. Tal cascada de eventos ha sido observada para varias retinopatías, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de vena retinal isquémica, y retinopatía de premadurez (Aiello *et al.* New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer *et al.* Lab. Invest. 1995, 72, 638), y degeneración macular relacionada con la edad (AMD; ver, Lopez *et al.* invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855).

En artritis reumatoide (RA), el crecimiento interno del pannus vascular se puede mediar por la producción de factores angiogénicos. Los niveles de VEGF inmunorreactivo son elevados en el líquido sinovial de pacientes de RA, mientras que los niveles de VEGF fueron bajos en el líquido sinovial de pacientes con otras formas de artritis con enfermedad degenerativa de articularciones (Koch *et al.* J. Immunol. 1994, 152, 4149). El inhibidor de angiogénesis AGM-170 ha sido mostrado para prevenir la neovascularización de la articulación en el modelo de artritis de colágeno de rata (Peacock *et al.* J. Exper. Med. 1992, 175, 1135).

La expresión de VEGF aumentada ha sido también mostrada en piel psoriática, al igual que trastornos bulosos asociados con la formación de ampolla subepidérmica, tal como penfigoide ampoloso, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformis (Brown *et al.* J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744).

Los factores de crecimiento vasculares endoteliales (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores (VEGFR2 VEGFR3) no son sólo reguladores clave de angiogénesis tumoral, sino que también de la linfangiogénesis. VEGF, VEGF-C y VEGF-D se expresan en más tumores, principalmente durante períodos de crecimiento tumoral y, frecuentemente a niveles sustancialmente aumentados. La expresión de VEGF se estimula por hipoxia, citoquinas, oncogenes tal como ras, o por inactivación de genes supresores de tumores (McMahon, G. Oncologist 2000, 5 (Suppl. 1), 3-10; McDonald, N.Q.; Hendrickson, W.A. Cell 1993, 73, 421-424).

Las actividades biológicas de los VEGFs se median a través de la unión a sus receptores. VEGFR3 (también llamado Flt-4) es predominantemente expresado en endotelio linfático en tejidos adultos normales. La función de VEGFR3 es necesaria para la formación de nuevos vasos linfáticos, pero no para el mantenimiento de linfáticos preexistentes. VEGFR3 es también desregulado en endotelio de vasos sanguíneos en tumores. Recientemente VEGF-C y VEGF-D, ligandos para VEGFR3, han sido identificados como reguladores de linfangiogénesis en mamíferos. Linfangiogénesis inducida por factores asociados a tumores linfangiogénicos podría promover el crecimiento de vasos nuevos en el tumor, proporcionando acceso de las células tumorales a la circulación sistémica. Las células que invaden los vasos linfáticos podrían encontrar su vía en el flujo sanguíneo por medio del conducto torácico. Estudios de expresión tumoral han permitido una comparación directa de la expresión de VEGF-C, VEGF-D y VEGFR3 con factores clinicopatológicos que se refieren directamente a la capacidad de tumores primarios para extenderse (p. ej., implicación en ganglio linfático, invasión linfática, metástasis secundaria, y supervivencia sin enfermedad). En muchos ejemplos, estos estudios demuestran una correlación estadística entre la expresión de factores linfangiogénicos y la capacidad de un tumor sólido primario a convertirse en metástasis (Skobe, M. *et al.* Nature Med. 2001, 7(2), 192-198; Stacker, S.A. *et al.* Nature Med. 2001, 7(2), 186-191; Makinen, T. *et al.* Nature Med. 2001, 7(2), 199-205; Mandriota, S.J. *et al.* EMBO J. 2001, 20(4), 672-82; Karpanen, T. *et al.* Cancer Res. 2001, 61(5), 1786-90; Kubo, H. *et al.* Blood 2000, 96(2), 546-53).

Inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) p38 ha sido mostrada para inhibir tanto la producción de citoquina (p. ej., TNF, IL-1, IL-6; IL-8) como la producción de enzima proteolítica (p. ej., MMP-1; MMP-3) *in vitro* y/o *in vivo*. La proteína activada por mitógeno (MAP) quinasa p38 está implicada en vías de señalización de IL-1 y TNF (Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. C.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Heys, J. R.; Landvatter, S. W.; Stricker, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P.; White, J. R.; Adams, J. L.; Yound, P. R. Nature 1994, 372, 739).

Estudios clínicos han vinculado la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) y/o señalización a un número de enfermedades incluyendo artritis reumatoide (Maini. J. Royal Coll. Physicians London 1996, 30, 344). Además, niveles excesivos de TNF han sido implicados en una amplia variedad de enfermedades inmunomoduladoras y/o inflamatorias, incluyendo fiebre reumática aguda (Yegin *et al.* Lancet 1997, 349, 170), resorción ósea (Pacifci *et al.* J.

- Clin. Endocrinol. Metabol. 1997, 82, 29), osteoporosis postmenopáusicas (Pacifi *et al.* J. Bone Mineral Res. 1996, 11, 1043), sepsis (Blackwell *et al.* Br. J. Anaesth. 1996, 77, 110), sepsis gram negativa (Debets *et al.* Prog. Clin. Biol. Res. 1989, 308, 463), shock séptico (Tracey *et al.* Nature 1987, 330, 662; Girardin *et al.* New England J. Med. 1988, 319, 397), shock endotóxico (Beutler *et al.* Science 1985, 229, 869; Ashkenasi *et al.* Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1991, 88, 10535), síndrome de shock tóxico, (Saha *et al.* J. Immunol. 1996, 157, 3869; Lina *et al.* FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996, 13, 81), síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (Anon. Crit. Care Med. 1992, 20, 864), enfermedades inflamatorias del intestino (Stokkers *et al.* J. Inflamm. 1995-6, 47, 97) incluyendo enfermedad de Crohn (van Deventer *et al.* Aliment. Pharmacol. Therapeu. 1996, 10 (Suppl. 2), 107; van Dullemen *et al.* Gastroenterology 1995, 109, 129) y colitis ulcerosa (Masuda *et al.* J. Clin. Lab. Immunol. 1995, 46, 111), reacciones de Jarisch-Herxheimer (Fekade *et al.* New England J. Med. 1996, 335, 311), asma (Amrani *et al.* Rev. Malad. Respir. 1996, 13, 539), síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (Roten *et al.* Ser. Rev. Respir. Dis. 1991, 143, 590; Suter *et al.* Am. Rev. Respir. Dis. 1992, 145, 1016), enfermedades fibróticas pulmonares agudas (Pan *et al.* Pathol. Int. 1996, 46, 91), sarcoidosis pulmonar (Ishioka *et al.* Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis. 1996, 13, 139), enfermedades respiratorias alérgicas (Casale *et al.* Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 15, 35), silicosis (Gossart *et al.* J. Immunol. 1996, 156, 1540; Vanhee *et al.* Eur. Respir. J. 1995, 8, 834), pneumoconiosis del trabajador del carbón (Borm *et al.* Ser. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 1589), herida alveolar (Horinouchi *et al.* Ser. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 14, 1044), insuficiencia hepática (Gantner *et al.* J. Pharmacol. Exp. Therap. 1997, 280, 53), enfermedad hepática durante inflamación aguda (Kim *et al.* J. Biol. Chem. 1997, 272, 1402), hepatitis severa alcohólica (Bird *et al.* Ann. Intern. Med. 1990, 112, 917), malaria (Grau *et al.* Immunol. Rev. 1989, 112, 49; Taverne *et al.* Parasitol. Today 1996, 12, 290) incluyendo malaria *Plasmodium falciparum* (Perlmann *et al.* Infect. Immunit. 1997, 65, 116) y malaria cerebral (Rudin *et al.* Ser. J. Pathol. 1997, 150, 257), diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM; Stephens *et al.* J. Biol. Chem. 1997, 272, 971; Ofei *et al.* Diabetes 1996, 45, 881), insuficiencia cardíaca congestiva (Doyama *et al.* Int. J. Cardiol. 1996, 54, 217; McMurray *et al.* Br. Heart J. 1991, 66, 356), daño después de cardiopatía (Malkiel *et al.* Mol. Med. Today 1996, 2, 336), aterosclerosis (Parums *et al.* J. Pathol. 1996, 179, A46), enfermedad de Alzheimer (Fagarasan *et al.* Brain Res. 1996, 723, 231; Aisen *et al.* Gerontology 1997, 43, 143), encefalitis aguda (Ichiyama *et al.* J. Neurol. 1996, 243, 457), traumatismo cerebral (Cannon *et al.* Crit. Care Med. 1992, 20, 1414; Hansbrough *et al.* Surg. Clin. N. Am. 1987, 67, 69; Marano *et al.* Surg. Gynecol. Obstetr. 1990, 170, 32), esclerosis múltiple (M.S.; Coyle. Adv. Neuroimmunol. 1996, 6, 143; Matusevicius *et al.* J. Neuroimmunol. 1996, 66, 115) incluyendo desmielinación y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis múltiple (Brosnan *et al.* Brain Pathol. 1996, 6, 243), cáncer avanzado (MucWierzgon *et al.* J. Biol. Regulators Homeostatic Agents 1996, 10, 25), malignidades linfoides (Levy *et al.* Crit. Rev. Immunol. 1996, 16, 31), pancreatitis (Exley *et al.* Gut 1992, 33, 1126) incluyendo complicaciones sistémicas en pancreatitis aguda (McKay *et al.* Br. J. Surg. 1996, 83, 919), cicatrización insuficiente de una herida en inflamación por infección y cáncer (Buck *et al.* Am. J. Pathol. 1996, 149, 195), síndromes mielodisplásicos (Raza *et al.* Int. J. Hematol. 1996, 63, 265), lupus eritematoso sistémico (Maury *et al.* Arthritis Rheum. 1989, 32, 146), cirrosis biliar (Diagnósticos *et al.* Ser. J. Gastroenterolog. 1992, 87, 465), necrosis intestinal (Sun *et al.* J. Clin. Invest. 1988, 81, 1328), psoriasis (Christophers. Austr. J. Dermatol. 1996, 37, S4), herida por radiación (Redlich *et al.* J. Immunol. 1996, 157, 1705), y toxicidad después de la administración de anticuerpos monoclonales tales como OKT3 (Brod *et al.* Neurology 1996, 46, 1633). Niveles de TNF también han sido relacionados con reacciones de huésped-contrainjerto (Piguet *et al.* Immunol. Ser. 1992, 56, 409) incluyendo herida de reperfusión de isquemia (Colletti *et al.* J. Clin. Invest. 1989, 85, 1333) y rechazos de aloinjerto incluyendo aquellas del riñón (Maury *et al.* J. Exp. Med. 1987, 166, 1132), hígado (Imagawa *et al.* Transplantation 1990, 50, 219), corazón (Bolling *et al.* Transplantation 1992, 53, 283), y piel (Stevens *et al.* Transplant. Proc. 1990, 22, 1924), rechazo de aloinjerto de pulmón (Grossman *et al.* Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1989, 9, 153) incluyendo rechazo de aloinjerto de pulmón crónico (bronquitis obliterativa; Lo-Cicero *et al.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990, 99, 1059), al igual que complicaciones debidas a la sustitución total de cadera (Cirino *et al.* Life Sci. 1996, 59, 86). TNF también ha sido vinculado a enfermedades infecciosas (revisión: Beutler *et al.* Crit. Care Med. 1993, 21, 5423; Degre. Biotherapy 1996, 8, 219) incluyendo tuberculosis (Rook *et al.* Med. Malad. Infectado. 1996, 26, 904), infección por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera péptica (Beales *et al.* Gastroenterology 1997, 112, 136), enfermedad del Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi* (Chandrasekar *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 223, 365), efectos de toxina tipo Shiga que resultan de infección por *E. coli* (Harel *et al.* J. Clin. Invest. 1992, 56, 40), los efectos de enterotoxina A que resultan de infección por *Staphylococcus* (Fischer *et al.* J. Immunol. 1990, 144, 4663), infección meningocócica (Waage *et al.* Lancet 1987, 355; Ossege *et al.* J. Neurolog. Sci. 1996, 144, 1), e infecciones por *Borrelia burgdorferi* (Brandt *et al.* Infect. Immunol. 1990, 58, 983), *Treponema pallidum* (Chamberlin *et al.* Infect. Immunol. 1989, 57, 2872), citomegalovirus (GMV; Geist *et al.* Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, 31), virus de la gripe (Beutler *et al.* Clin. Res. 1986, 34, 491 a), virus Sendai (Goldfield *et al.* Proc. Nat'l. Acad. Sci. EEUU 1989, 87, 1490), virus de encefalomiélitis de Theiler (Sierra *et al.* Immunology 1993, 78, 399), y virus de la inmunodeficiencia humana (HIV; Poli. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1990, 87, 782; Viakaram *et al.* AIDS 1990, 4, 21; Badley *et al.* J. Exp. Med. 1997, 185, 55).
- 60 Se cree que varias enfermedades son mediadas por la actividad de la metaloproteasa en la destrucción de matriz (MMP) en exceso o indeseada o por un desequilibrio en la proporción de las MMPs a los inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPs). Éstas incluyen osteoartritis (Woessner *et al.* J. Biol. Chem. 1984, 259, 3633), artritis reumatoide (Mullins *et al.* Biochim. Biophys. Acta 1983, 695, 117; Woolley *et al.* Arthritis Rheum. 1977, 20, 1231; Gravallesse *et al.* Arthritis Rheum. 1991, 34, 1076), artritis séptica (Williams *et al.* Arthritis Rheum. 1990, 33, 533), metástasis tumoral (Reich *et al.* Cancer Res. 1988, 48, 3307; Matrisian *et al.* Proc. Nat'l. Acad. Sci., EEUU 1986, 83, 9413), enfermedades periodontales (Overall *et al.* J. Periodontal Res. 1987, 22, 81), ulceración corneal (Burns *et al.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1989, 30, 1569), proteinuria (Baricos *et al.* Biochem. J. 1988, 254, 609), trombosis coronaria de rotura de la placa aterosclerótica (Henney *et al.* Proc. Nat'l. Acad. Sci., EEUU 1991, 88, 8154), enfermedad

aneurismal aórtica (Vine *et al.* Clin. Sci. 1991, 81, 233), método anticonceptivo (Woessnen *et al.* Steroids 1989, 54, 491), epidermolisis ampollosa distrofóbica (Kronberger *et al.* J. invest. Dermatol. 1982, 79, 208), pérdida de cartílago degenerativa después de la lesión traumática de articulación, osteopenias mediadas por actividad de MMP, enfermedad de la articulación temporo mandibular, y enfermedades de desmielinización del sistema nervioso (Chanry *et al.* J. Neurochem. 1988, 50, 688).

Dado que la inhibición de p38 conduce a la inhibición de la producción de TNF y producción de MMP, se cree que la inhibición de la enzima quinasa p38 de proteína activada por mitógeno (MAP) puede proporcionar un enfoque al tratamiento de las enfermedades anteriormente enumeradas incluyendo osteoporosis y trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y COPD (Badger, A. M.; Bradbeen, J. N.; Votta, B.; Lee, J. C.; Adams, J. L.; Griswold, D. E. J. Pharm. Exper. Ther. 1996, 279, 1453).

La hipoxia parece ser un estímulo importante para la producción de VEGF en células malignas. Activación de quinasa p38 de MAP se requiere para la inducción de VEGF por células tumorales en respuesta a la hipoxia (Blaschke, F. *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 296, 890-896; Shemirani, B. *et al.* Oral Oncology 2002, 38, 251-257). Además de su implicación en angiogénesis a través de la regulación de la secreción de VEGF, la quinasa p38 de MAP promueve la invasión de células malignas, y la migración de diferentes tipos tumorales a través de la regulación de la actividad de la colagenasa y de la expresión del activador plasminógeno tipo uroquinasa (Laferriere, J. *et al.* J. Biol. Chem. 2001, 276, 33762-33772; Westermarck, J. *et al.* Cancer Res. 2000, 60, 7156-7162; Huang, S. *et al.* J. Biol. Chem. 2000, 275, 12266-12272; Simon, C. *et al.* Exp. Cell Res. 2001, 271, 344-355). Por lo tanto, la inhibición de la quinasa p38 está también prevista para impactar en el crecimiento tumoral interfiriendo con cataratas de señalización asociadas tanto con la angiogénesis como con la invasión de células malignas.

Algunas diarilureas han sido descritas como teniendo actividad tipo serina-treonina quinasa y/o como inhibidores de la tirosina quinasa. La utilidad de estas diarilureas como una sustancia activa en composiciones farmacéuticas para el tratamiento contra el cáncer, trastornos de angiogénesis, y trastornos inflamatorios ha sido demostrada. Véase Redman *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 9-12; Smith *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778; Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2047-2050; Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2051-2054; Ranges *et al.*, Book of Abstracts, 220th ACS National Meeting, Washington, DC, USA, MEDI 149; Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1559-1562; Lowingen *et al.*, Clin. Cancer Res. 2000, 6 (supl.), 335; Lyons *et al.*, Endocr.-Relat. Cancer 2001 225; Riedl *et al.*, Book of Abstracts, 92nd AACR Meeting, New Orleans, LA, EEUU, resumen 4956; Khire *et al.*, Book of Abstracts, 93rd AACR Meeting, San Francisco, CA, EEUU, resumen 4211; Lowinger *et al.*, Curr. Pharm. Design 2002 110; Regan *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008; Pargellis *et al.*, Nature Struct. Biol. 2002, 9(4), 268-272; Carter *et al.*, Book of Abstracts, 92nd AACR Meeting, New Orleans, LA, EEUU, resumen 4954; Vincent *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, abstract 1900; Hilger *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EEUU, resumen 1916; Moore *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EEUU, resumen 1816; Strumberg *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EEUU, resumen 121; Madwed JB: Book of Abstracts, Protein Kinases: Novel Target Identification and Validation for Therapeutic Development, San Diego, CA, EEUU, Marzo 2002; Roberts *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EEUU, resumen 473; Tolcher *et al.*, Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EEUU, resumen 334; y Karp *et al.*, Book of Abstracts, 38th AA CR Meeting, San Francisco, CA, EEUU, resumen 2753.

A pesar de los avances en la técnica, sigue habiendo una necesidad para tratamientos de cáncer mejorados y tratamientos de trastornos inflamatorios. BAY 43-9006 y BIRB 796 son dos diarilureas de interés particular. BAY 43-9006 (N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea) ha sido descrito en la técnica como un inhibidor de c-raf quinasa, y muestra actividad en modelos de xenotransplante de tumor murino (Carter *et al.*, Book of Abstracts, 92nd AACR Meeting, New Orleans, LA, EEUU, resumen 4954). BIRB 796 (1-(5-tert-butyl-2-(4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfoliniletoksi)naftalen-1-il]urea) es un potente inhibidor por vía oral disponible de quinasa p38 de MAP que muestra actividad en un modelo de 5 semanas de artritis establecida inducida por colágeno en ratones (Regan *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994).

WO 01/57008 A describe derivados de úrea de benzotiazolilo que inhiben las proteínas quinasas.

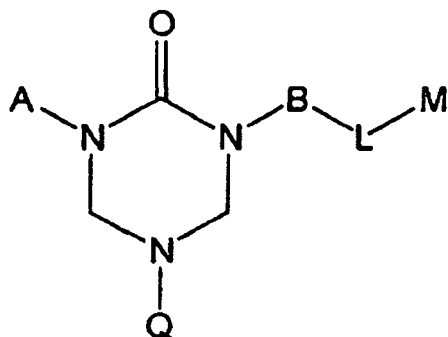
55 Descripción de la invención

La presente invención pertenece a:

- (i) compuestos nuevos y sales derivadas, incluyendo formas diastereoisoméricas,
- (ii) composiciones farmacéuticas conteniendo tales compuestos, y
- (iii) uso de aquellos compuestos o composiciones para tratar enfermedades, por ejemplo, angiogénesis hiperproliferativa, y trastornos inflamatorios, como un único agente o en combinación con otros ingredientes activos, por ejemplo, terapias citotóxicas.

ES 2 357 288 T3

Los compuestos de fórmula I, y sus sales, incluyendo formas diastereoisoméricas, (tanto estereoisómeros aislados como mezclas de estereoisómeros) son denominados colectivamente en este caso como los "compuestos de la invención". La Fórmula I es como sigue:



donde A es furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, OR¹, NR¹R², S(O)_pR¹, SO₂NR¹R², C(O)NR¹R², C(NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, NR¹(O)R², NR¹C(O)OR², halógeno, ciano, y nitro.

A es preferiblemente:

- 30 (i) fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, OR¹, NR¹R², S(O)_pR¹, SO₂NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, C(O)NR¹R², NR¹C(O)R², NR¹C(O)OR², halógeno, ciano, y nitro;
- 35 (iii) un anterior heteroarilo monocíclico dividido en 5 y 6 miembros, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, OR¹, NR¹R², S(O)_pR¹, SO₂NR¹R², NR¹SO₂R², C(O)R¹, C(O)OR¹, C(O)NR¹R², NR¹C(O)R², NR¹C(O)OR², halógeno, ciano, y nitro;

B es:

- 40 (i) fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, C₁-C₅ haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro; o
- 45 (ii) grupos de heteroarilo monocíclicos divididos en 5-6 miembros, que tienen 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, C₁-C₅ haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro.

50 B es de la forma más preferible fenilo, naftilo, o piridilo, opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes son, independientemente, C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, C₁-C₅ haloalquilo ramificado o lineal, C₁-C₃ alcoxi, hidroxilo, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, o nitro.

L es un grupo puente que es:

- 55 (a) -(CH₂)_m-O-(CH₂)_l-,
- (b) -(CH₂)_m-(CH₂)_l-,
- 60 (c) -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_l-,
- (d) -(CH₂)_m-NR³-(CH₂)_l-,
- 65 (e) -(CH₂)_m-NR³C(O)-(CH₂)_l-,
- (f) -(CH₂)_m-S-(CH₂)_l-,

ES 2 357 288 T3

(g) $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-(\text{CH}_2)_l-$,

(h) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_l-$,

5 (i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CCl}_2-(\text{CH}_2)_l-$,

(j) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHF}-(\text{CH}_2)_l-$,

(k) $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_l-$;

10 (l) $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{C})(\text{C})-(\text{CH}_2)_l-$; o

(m) $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_l-$;

15 m y l son números enteros independientemente seleccionados de 0-4.

Cuando L es $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CH}_2)_l-$, y m y l son 0, luego L es un único enlace.

M es:

20 (i) fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

25 (ii) naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

30 (iii) heteroarilo monocíclico dividido en 5 y 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos (p. ej. =O, -O- o -OH);

35 (iv) heteroarilo bicíclico dividido en 8 a 10 miembros, que tiene 1-6 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos (p. ej. =O, -O- o -OH);

40 (v) fracción C_3-C_7 monocíclica carbocíclica saturada y parcialmente saturada opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

45 (vi) fracción C_5-C_{12} bicíclica carbocíclica saturada y parcialmente saturada, opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

50 (vii) fracción monocíclica heterocíclica dividida en 5 a 7 miembros saturada y parcialmente saturada, que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos (p. ej. =O, -O- o -OH); o

55 (viii) fracción bicíclica heterocíclica dividida en 7 a 12 miembros saturada y parcialmente saturada, que tiene 1-6 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos (p. ej. =O, -O- o -OH).

60 M es preferiblemente un grupo monocíclico o bicíclico, conteniendo nitrógeno, saturado, parcialmente saturado o aromático, tal como preferiblemente piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, y bencimidazol, opcionalmente sustituido como anteriormente.

M es de la forma más preferible piridina, opcionalmente sustituida como anteriormente.

ES 2 357 288 T3

Cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- 5 (b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,
- (c) C_1 - C_5 hidroxil alquilo lineal o ramificado,
- (d) C_1 - C_5 alcoxi lineal o ramificado sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,
- 10 (e) fenilo,
- (f) heteroarilo monocíclico dividido en 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S o heteroarilo bicíclico dividido en 8-10 miembros que tiene 1-6 heteroátomos
15 seleccionados del grupo que consiste en O, N y S,
- (g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,
- (h) C_1 - C_3 heteroaril-alquilo que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S,
20 donde dicho grupo de heteroarilo es un heteroarilo monocíclico dividido en 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico dividido en 8-10 miembros, y
- (i) hasta C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido por perhalo.

25 Cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Q, cuando C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal no es sustituido por hidrógeno o perhalo, es opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, hasta perhalo sustituido C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_3 alcoxi, hidroxil, carboxil, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

30 La variables p y q son números enteros independientemente seleccionadas de 0, 1, o 2.

En un grupo de compuestos de interés,

35 A de fórmula I es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

40 B es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxil, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es -O- o -S-,

45 M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, y nitro;

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste en:

- 50 (a) hidrógeno,
- (b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,
- (c) C_1 - C_5 hidroxil alquilo lineal o ramificado,
- 55 (d) C_1 - C_5 alcoxi ramificado o lineal sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,
- (e) fenilo,
- 60 (f) piridinilo
- (g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,
- (h) C_1 - C_3 alquil-piridinilo o
- 65 (i) hasta C_1 - C_5 alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

ES 2 357 288 T3

Preferiblemente, M es fenilo o piridina, y más preferiblemente, M es piridina.

En otro grupo de compuestos de interés,

5 A de fórmula I es piridinilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

10 B es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es -O- o -S-,

15 M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes que independientemente son R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, o nitro;

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente:

20

(a) hidrógeno,

(b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,

25

(c) C_1 - C_5 hidroxilo alquilo lineal o ramificado,

(d) C_1 - C_5 alcoxi ramificado o lineal sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,

(e) fenilo,

30

(f) piridinilo

(g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,

35

(h) C_1 - C_3 alquil-piridinilo o

(i) hasta C_1 - C_5 alquilo cíclico lineal o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

40

Preferiblemente, M es fenilo o piridina, y más preferiblemente, M es piridina.

En otro grupo de compuestos de interés,

45

A de fórmula I es pirazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

50 B es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

55

L es -O- o -S-,

M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes que independientemente son R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, o nitro;

60

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente:

(a) hidrógeno,

65

(b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,

(c) C_1 - C_5 hidroxilo alquilo lineal o ramificado,

ES 2 357 288 T3

(d) C₁-C₅ alcoxi ramificado o lineal sustituido - C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal,

(e) fenilo,

5 (f) piridinilo

(g) C₁-C₃ alquil-fenilo,

(h) C₁-C₃ alquil-piridinilo o

10 (i) hasta C₁-C₅ alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

15 Preferiblemente, M es piridina o morfolina.

En otro grupo de compuestos de fórmula I de interés,

20 A es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, OR¹ y halógeno;

B es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, C₁-C₅ haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C₁-C₃ alcoxi, C₁-C₃ haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es -O- o -S-:

30 M es piridinilo, opcionalmente por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, S(O)_qR⁴, SO₂NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, C(NR⁴)R⁵, NR⁴SO₂R⁵, C(O)R⁴, C(O)OR⁴, NR⁴C(O)R⁵, NR⁴C(O)OR⁵, halógeno, ciano, nitro y óxidos;

Cada R⁴, R⁵ y Q es independientemente:

35 (a) hidrógeno,

(b) C₁-C₅ alquilo, lineal, ramificado o cíclico,

(c) C₁-C₅ hidroxilo alquilo ramificado o lineal,

40 (d) C₁-C₅ alcoxi ramificado o lineal sustituido - C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal,

(e) fenilo,

45 (f) piridinilo

(g) C₁-C₃ alquil-fenilo,

(h) C₁-C₃ alquil-piridinilo o

50 (i) hasta C₁-C₅ alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

55 Cuando cualquier fracción es "sustituida", ésta puede tener hasta el número máximo de sustituyentes indicados, y cada sustituyente se puede localizar en cualquier posición disponible en la fracción y se puede unir a través de cualquier átomo disponible en el sustituyente. "Cualquier posición disponible" significa cualquier posición en la fracción que es químicamente accesible a través de medios conocidos en la técnica o enseñados aquí y que no crea una molécula inestable indebida. Cuando hay dos o más sustituyentes en cualquier fracción, cada sustituyente se define independientemente de cualquier otro sustituyente y puede, por consiguiente, ser el mismo o diferente.

60 El término "opcionalmente sustituido" significa que la fracción modificada así puede ser bien no sustituida, o sustituida por el(los) sustituyente(s) identificado(s).

65 Se entiende que cuando M es piridina, quinolina, o isoquinolina, el término "óxido" incluye aquellas estructuras referidas en la técnica como 1-oxo-piridina y 1-hidroxi-piridina. En cambio, cuando M es una fracción carbocíclica saturada o parcialmente saturada, el término "óxido" representa un grupo ceto.

ES 2 357 288 T3

Cuando la forma plural de los compuestos, sales, y similares, se utiliza en este caso, ésta pretende significar también un único compuesto, sal, o similar.

5 El término C₁-C₅ alquilo significa grupos alquilo de cadena ramificada o recta que tienen de uno a cinco átomos de carbono, que pueden ser lineales o ramificados con ramificación múltiple o única. Tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

10 El término halo C₁-C₅ alquilo significa un radical de hidrocarburo saturado que tiene hasta cinco átomos de carbono, que se sustituye con al menos un átomo de halógeno, hasta perhalo. El radical puede ser lineal o ramificado con ramificación múltiple o única. El(los) sustituyente(s) de halo incluyen flúor, cloro, bromo, o yodo. Flúor, cloro y bromo son preferidos, y flúor y cloro son más preferidos. El(los) sustituyente(s) de halógeno se puede(n) localizar en cualquier carbono disponible. Cuando más de un sustituyente de halógeno está presente en esta fracción, estos pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de tales sustituyentes de alquilo halogenados incluyen pero de forma no limitativa clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, y similares.

20 El término C₁-C₃ alcoxi significa grupo alcoxi de cadena ramificada o recta que tiene de uno a tres átomos de carbono saturados que pueden ser lineales o ramificados con ramificación múltiple o única, e incluye tales grupos como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y similares. También incluye grupos halogenados tales como 2,2-dicloroetoxi, trifluorometoxi, y similares.

Halo o halógeno significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Flúor, cloro y bromo son preferidos, y flúor y cloro son más preferidos.

25 C₁-C₃ alquilamino significa metilamino, etilamino, propilamino o isopropilamino.

Ejemplos de grupo C₁-C₆ dialquilamino incluyen pero de forma no limitativa dietilamino, etil-isopropilamino, significa metilamino, metil-isobutilamino, dihexilamino.

30 Heteroarilo monocíclico significa un anillo aromático monocíclico que tiene de 5 a 6 átomos de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S, los átomos restantes siendo carbono. Cuando más de un heteroátomo está presente en la fracción, estos se seleccionan independientemente del otro(s) de modo que pueden ser iguales o diferentes. Anillos de heteroarilo monocíclicos incluyen, pero de forma no limitativa pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, y triazina.

40 Heteroarilo bicíclico significa fracciones bicíclicas fusionadas donde uno de los anillos se elige de los anillos de heteroarilo monocíclicos anteriormente descritos y el segundo anillo es bien benceno u otro anillo de heteroarilo monocíclico anteriormente descrito. Cuando ambos anillos en la fracción bicíclica son anillos de heteroarilo, pueden ser iguales o diferentes, en la medida en que son químicamente accesibles por medios conocidos en la técnica. Anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen estructuras bicíclicas aromáticas fusionadas 5-5, 5-6, o 6-6 sintéticamente accesibles incluyendo, por ejemplo pero no a modo de limitación, benzoxazol (fenilo y oxazol fusionados), quinolina (fenilo y piridina fusionados), imidazopirimidina (imidazol y pirimidina fusionados), y similares.

45 El término "fracción carbocíclica monocíclica y/o bicíclica saturada y parcialmente saturada" incluye, pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, tetrahidronaftaleno y similares.

50 El término "fracción heterocíclica monocíclica y bicíclica saturada o parcialmente saturada" incluye, de modo no limitativo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, morfino, tiomorfolino, piperacino, piperidino, piperidino, tetrahidropirimidino, sulfuro de pentametileno, dihidropirano sulfuro de tetrametileno, dihidrofurano, dihidrotieno, dihidropiperidino, dihidropirimidino, y similares.

55 El término "C₁-C₃ fenil-alquilo" incluye, de modo no limitativo, 3-fenilpropilo, 2-fenil-1-metil-etilo. Ejemplos sustituidos incluyen 2-[2-clorofenil]etilo, 3,4-dimetilfenil-metilo, y similares.

El término "C₁-C₃ heteroaril-alquilo" incluye, de modo no limitativo, 3-imidazol-5-il-propilo, 2-(2-piridil)-1-metil-etilo. Ejemplos sustituidos incluyen 2-[3-cloropiridina-5-il]etilo, 3,4-dimetiltiofen-2-il-metilo, y similares.

60 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los varios sustituyentes deseados. Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S) o configuración (R,S). En algunos ejemplos, la asimetría puede también estar presente debido a la rotación restringida sobre un enlace dado, por ejemplo, el enlace central adyacente a dos anillos sustituidos aromáticos de los compuestos específicos. Sustituyentes en un anillo pueden también estar presentes bien en forma cis o trans. Se prevé que todas estas configuraciones (incluidos enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del campo de 65 la presente invención. Compuestos preferidos son aquellos con la configuración absoluta del compuesto de fórmula I que produce la actividad biológica más deseable. Isómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas

racémicas de los compuestos de esta invención están también incluidos dentro del campo de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede realizar por técnicas estándares conocidas en la técnica.

5 El uso de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I están también dentro del campo de esta invención. El término "sal aceptable farmacéuticamente" se refiere a una sal de adición relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "pharmaceutical Salts", *J. Pharm Sci.* 1977, 66, 1-19.

10 Sales representativas de los compuestos de esta invención incluyen las sales convencionales no tóxicas y las sales amónicas cuaternarias que son formadas, por ejemplo, a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos por medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales sales de adición ácidas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, 15 heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

20 Sales básicas incluyen sales de metal alcalino tales como sales de potasio y sodio, sales de metal alcalinotérreo tal como calcio y sales magnésicas, y sales amónicas con bases orgánicas tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina. Adicionalmente, grupos conteniendo nitrógeno básico se pueden cuaternizar con tales agentes como haluros de alquilo inferior tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquil sulfatos como dimetilo, dietilo, y dibutil sulfato; y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tal como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y de fenitilo y otros.

25 Compuestos determinados de esta invención pueden ser además modificados con grupos lábiles funcionales que son divididos después de la administración *in vivo* para dar un agente activo y grupo (funcional) derivatizante farmacológicamente inactivo. Estos derivados pueden ser usados, por ejemplo, para alterar las propiedades fisicoquímicas del agente activo, para dirigir el agente activo a un tejido específico, para alterar las propiedades farmacodinámicas 30 y farmacocinéticas del agente activo, y para reducir los efectos secundarios indeseables. Los ésteres de compuestos apropiados de esta invención son ésteres bien tolerados, aceptables farmacéuticamente tales como ésteres alquílicos incluyendo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo. Ésteres adicionales tales como fenil-C₁-C₅ alquilo pueden ser utilizados, aunque éster metílico es preferido.

35 Métodos para sintetizar profármacos están descritos en las siguientes revisiones sobre el sujeto, que se incorporan aquí por referencia para su descripción de estos métodos:

- 40 ■ Higuchi, T.; Stella, V. eds. *Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems*. ACS Symposium Series. *American Chemical Society*: Washington, DC (1975).
- Roche, E. B. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*. *American Pharmaceutical Association*: Washington, DC (1977).
- 45 ■ Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. *J Pharm Sci.* 1975, 64, 181-210.
- Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. H. *Drugs* 1985, 29, 455-473.
- Bundgaard, H., ed. *Design of Prodrugs*. *Elsevier*: New York (1985).
- 50 ■ Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 1275-1282.
- Han, H-K; Amidon, G. L. *AAPS Pharmsci* 2000, 2, 1-11.
- Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 577-595.
- 55 ■ Wermuth, C. G. in Wermuth, C. G. ed. *The Practice of Medicinal Chemistry* *Academic Press*: San Diego (1996), 697-715.
- 60 ■ Balant, L. P.; Doelker, E. in Wolff, M. E. ed. *Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery* *John Wiley & Sons*: New York (1997), 949-982.

Métodos generales preparatorios

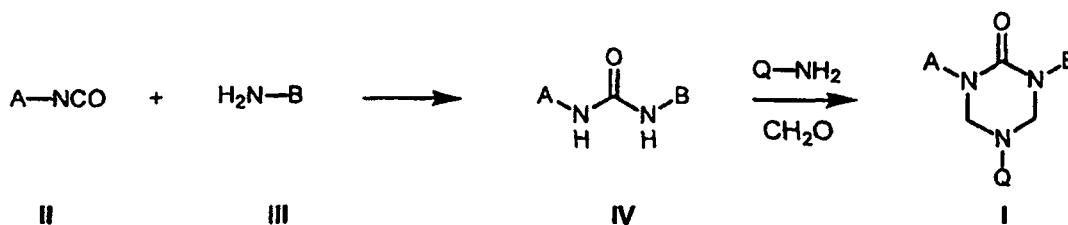
65 El proceso particular para ser utilizado en la preparación de los compuestos usados en esta forma de realización de la invención depende del compuesto específico deseado. Tales factores como la selección de los sustituyentes específicos juegan un papel en la trayectoria que debe ser seguida en la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Aquellos factores son fácilmente reconocidos por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados usando reacciones químicas y procedimientos conocidos. Sin embargo, los siguientes métodos generales preparatorios se presentan para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención, con ejemplos detallados más particulares que se presentan más abajo en la sección experimental que describe los ejemplos de funcionamiento.

Todos los grupos variables de estos métodos son como se describe en la descripción genérica si no están definidos específicamente más abajo. Cuando un grupo variable o sustituyente con un símbolo dado se usa más de una vez en una estructura, debe entenderse que cada uno de estos grupos o sustituyentes puede ser independientemente variado en la gama de definiciones para este símbolo. Se ha reconocido que compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional reivindicado no se puede preparar con cada uno de los métodos enumerados a continuación. Dentro del campo de cada método se usan sustituyentes opcionales que son estables a las condiciones de reacción, o los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en forma protegida donde sea necesario, y la eliminación de tales grupos de protección se completa a estadios apropiados por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden ser hechos según métodos convencionales químicos, y/o como se describe más abajo, a partir de materias primas que están bien disponibles comercialmente o son producibles según métodos químicos rutinarios convencionales. Métodos generales para la preparación de los compuestos se dan más abajo, y la preparación de compuestos representativos está específicamente ilustrada en ejemplos.

Método general



Los compuestos (I) se pueden sintetizar según la secuencia de reacción mostrada en el método general más arriba. Así, los compuestos (IV) se pueden sintetizar al reaccionar compuestos amino (III) con compuestos de isocianato (II). Reaccionar los compuestos de urea (IV) con la amina H_2NQ y formaldehído provee los compuestos (I).

Los compuestos (II) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar según métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica [p. ej. a partir del tratamiento de una amina con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como clorofornato de triclorometilo (difosgeno), bis(triclorometil)carbonato (trifosgeno), o $\text{N,N}'$ -carbonildiimidazol (CDI); o, alternativamente por un reordenamiento tipo Curtius de una amida, o un derivado de ácido carboxílico, tal como un éster, un haluro ácido o un anhídrido]. Los compuestos (III) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados según métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

Además, preparaciones específicas de úreas de diarilo de fórmula (IV) están ya descritas en la bibliografía de patente, y se pueden adaptar a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, Miller S. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" Sol. Int. PCT WO 99 32463, Miller, S *et al.* "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32436, Dumas, J. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32111, Dumas, J. *et al.*, "Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero) arylureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32106, Dumas, J. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32110, Dumas, J., *et al.*, "Inhibition of raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32455, Riedl, B., *et al.*, "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 00 42012, Riedl, B., *et al.*, "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 00 41698, Dumas, J. *et al.* EEUU "Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors" Publ. Sol. Pat., 20020065296, Dumas, J. *et al.* "Preparation of N-aryl-N'-(acylphenoxy) phenyl]ureas as raf kinase inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 02 62763, Dumas, J. *et al.* "Inhibition of raf kinase using quinolil, isoquinolil o piridilo ureas" Sol. Int. PCT, WO 02 85857, Dumas, J. *et al.* "Preparation of quinolyl, isoquinolyl or pyridyl-ureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors and/or cancerous cell growth" Publ. Sol. de Pat. US 20020165394. Todas las solicitudes de patente precedentes están incorporadas en la presente por referencia.

Una preparación específica de BIRB 796 (1-(5-tert-butil-2-(4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfoliniletoksi)naftalen-1-il]urea) está descrita en la bibliografía (Regan *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994; Zhang, L-H, *et al.*, Sol. Int. PCT, WO 01 04115).

La reacción de los compuestos (II) con (III) se realiza preferiblemente en un solvente. Solventes adecuados comprenden los solventes habituales orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción. Ejemplos no limitativos

incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi etano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, fracciones de aceite mineral; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol; ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona; nitrilos tales como acetonitrilo; heteroaromáticos tales como piridina; solventes polares tales como dimetilformamida y tris-amida de ácido fosfórico de hexametil; y mezclas de los solventes mencionados arriba. Tolueno, benceno, y diclorometano son preferidos.

Los compuestos (III) son generalmente empleados en una cantidad de 1 a 3 mol por mol de compuestos (II); se prefiere una cantidad equimolar o en ligero exceso de los compuestos (III).

La reacción de los compuestos (II) con (III) es generalmente realizada dentro de una gama de temperatura relativamente amplia. En general, se realizan en una gama de -20 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C, y más preferiblemente de 25 a 50°C. Las fases de esta reacción son generalmente realizadas bajo presión atmosférica. No obstante, es también posible realizarlas bajo presión superatmosférica o bajo presión reducida (por ejemplo, en una gama de 0.5 a 5 bar). El tiempo de reacción puede generalmente ser variado dentro de una gama relativamente amplia. En general, la reacción es terminada después de un periodo de de 2 a 24 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas.

Las aminas QNH₂ están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizadas según métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

La reacción de los compuestos (IV) con las aminas QNH₂ y formaldehído está descrita en Knapp, S.; Hale, J. J.; Bastos, M.; Gibson, F. S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2109-2112; Knapp, S.; Hale, J. J.; Bastos, M.; Molina, A.; Chen K. Y. J. *Org. Chem.* 1992, 57, 6239-6256. Kovalenko, A. L.; Serov, Yu. V.; Tselinskii, I. V.; Nikonov, A. *A Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1991, 27, 2388-2391. Sin embargo, el siguiente método general preparatorio se presenta para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención.

La reacción de los compuestos (IV) con las aminas QNH₂ y formaldehído se realiza preferiblemente en un solvente. Solventes adecuados comprenden agua y los solventes habituales orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción. Ejemplos no limitativos incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi etano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, fracciones de aceite mineral; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol; ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona; nitrilos tales como acetonitrilo; heteroaromáticos tales como piridina; solventes polares tales como dimetilformamida y tris-amida de ácido fosfórico de hexametil; y mezclas de los solventes mencionados arriba. Agua, y una mezcla de agua y tolueno son preferidos.

Las aminas QNH₂ son generalmente empleadas en una cantidad de 1 a 5 mol por mol de compuestos (IV); se prefiere un exceso de 2 moles de compuestos (IV).

La reacción de los compuestos (IV) con las aminas QNH₂ y formaldehído es generalmente realizada dentro de una gama de temperatura relativamente amplia. En general, se realiza en una gama de -20 a 200°C, preferiblemente de 0 a 120°C, y más preferiblemente de 50 a 120°C. Las fases de esta reacción son generalmente realizadas bajo presión atmosférica. No obstante, es también posible realizarlas bajo presión superatmosférica o bajo presión reducida (por ejemplo, en una gama de 0.5 a 5 bar). El tiempo de reacción puede generalmente ser variado dentro de una gama relativamente amplia. En general, la reacción es terminada después de un periodo de 2 a 24 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas.

Transformaciones sintéticas que se pueden emplear en la síntesis de compuestos de fórmula I y en la síntesis de productos intermedios implicados en la síntesis de compuestos de fórmula I son conocidos o accesibles para un experto en la técnica. Colecciones de transformaciones sintéticas se pueden encontrar en compilaciones, tales como:

- J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; *John Wiley*: New York (1992)
- R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; *Wiley-VCH*: New York (1999)
- F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed.; *Plenum Press*: New York (1984)
- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; *John Wiley*: New York (1999)
- L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed.; *University Science Books*: Mill Valley, CA (1994)
- L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; *John Wiley*: New York (1994)
- A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; *Pergamon Press*: Oxford, UK (1995)

- G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)
- B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)
- A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)
- C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1990).

Además, revisiones recurrentes de metodología sintética y tópicos relacionados incluyen reacciones orgánicas; John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; y Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, bases de datos de transformaciones sintéticas incluyen Resúmenes Químicos, que pueden ser buscados usando bien CAS OnLine o SciFinder, Handbuch der Organischen Chemie(Beilstein), que pueden ser buscados usando SpotFire, y REACCS.

Composiciones de los compuestos de esta invención

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas conteniendo uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para el fin de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, en necesidad de tratamiento para la condición o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas de un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o derivado de sal, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable es cualquier portador que es relativamente no tóxico e inócua para un paciente a concentraciones consistentes con actividad eficaz de la sustancia activa de modo que cualquier efecto secundario atribuible al portador no vicia los efectos provechosos de la sustancia activa. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es aquella cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia en la condición particular que está siendo tratada. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de unidad de dosificación eficaz convencionales, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftálmicamente, ópticamente, sublingualmente, rectalmente, vaginalmente, y similares.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, tabletas, pastillas, fusiones, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar según métodos conocidos por la técnica para la producción de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cáscara blanda o dura común conteniendo, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y productos de relleno inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.

En otra forma de realización, los compuestos de esta invención pueden ser formados en pastillas con bases de pastilla convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con ligantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes de desintegración destinados para ayudar a la rotura y disolución de la pastilla después de la administración tal como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz, y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de las pastillas y para prevenir la adhesión de material de pastilla a las superficies de las boquillas y punzones para pastillas, por ejemplo talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio o estearato de zinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o aromatizante de cereza, destinado a mejorar las calidades estéticas de las pastillas y las pastillas más aceptables para el paciente. Excipientes adecuados para el uso en formas de dosificación de líquido orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, bien con o sin la adición de un tensioactivo aceptable farmacéuticamente, agente de suspensión o agente emulsionante. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o de otra manera para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo pastillas, píldoras o cápsulas se pueden revestir con laca, azúcar o ambos.

Polvos dispersibles y gránulos se adecuan para la preparación de una suspensión acuosa. Ellos proporcionan la sustancia activa en aditivo con un agente de dispersión o agente humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de dispersión o de humidificación adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados arriba. Excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes anteriormente descritos, pueden también estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Agentes adecuados emulsionantes pueden ser (1) gomas de origen natural tal como goma arábica y goma tragacanto, (2)

ES 2 357 288 T3

fosfátidos de origen natural tal como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones pueden también contener edulcorantes y agentes aromatizantes.

5 Suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo la sustancia activa en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden también contener uno o más conservantes, por
10 ejemplo, etilo o n-propilo p-hidroxibenzoato; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden también contener un emoliente, y conservante, tal como metilo y
15 parabenos de propilo y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención pueden también ser administrados parenteralmente, es decir, subcutáneamente, por vía intravenosa, intraocularmente, intrasinovialmente, intramuscularmente, o interperitonealmente, como dosifica-
20 ciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un portador farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol de hexadecilo, glicoles tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tal como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol)
400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso
25 acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo aceptable farmacéuticamente tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo,
30 aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Jabones adecuados incluyen metal alcalino de ácido graso, amonio, y sales de trietanolamina y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridina, y acetatos de alquilamino; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquilo,
35 arilo, y sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, y sulfatos de monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno)s u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales amónicas cuaternarias de 2-alquilimidazolina, al igual que sus mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de aproximadamente 0.5% a aproxima-
40 damente 25% en peso de la sustancia activa en solución. Conservantes y tampones pueden también ser usados ventajosamente. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El ten-
45 sioactivo puede ser un único componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ilustrativos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácido graso de sorbitán polietileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los altos aductos de peso molecular de óxido de etileno con una
50 base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Tales sus-
55 pensiones se pueden formular según métodos conocidos usando agentes de dispersión o de humidificación adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelu- losa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o de humidificación que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con una
60 larga cadena de alcohol alifático, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno.

La preparación estéril inyectable puede también ser una solución estéril inyectable o suspensión en un diluyente o solvente aceptable no tóxico parenteralmente. Diluyentes y solventes que pueden ser empleados son, por ejemplo,
65 agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro sódico isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, aceites estériles fijos son de forma convencional empleados como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite blando fijo puede ser empleado incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de Inyectables.

Una composición de la invención puede también ser administrada en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritable adecuado que es sólido a temperaturas comunes pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derrite en el recto para liberar el fármaco. Tal material es, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de entrega transdérmicos (“parches”). Tales parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar infusión discontinua o continua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, patente estadounidense n.º 5,023,252, expedida en Junio 11, 1991, incorporada aquí por referencia). Tales parches pueden ser construidos para entrega continua, pulsátil, o a demanda de agentes farmacéuticos.

Formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen, microesfera liposómica polimérica y formulaciones de gel poliméricas que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente por medio de un dispositivo de entrega mecánica. La construcción y uso de dispositivos de entrega mecánicos para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocido en la técnica. Técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implica la colocación de un catéter de entrega de fármaco en el sistema ventricular del paciente para bordear la barrera hematoencefálica. Un tal sistema de entrega implantable, usado para el transporte de agentes a regiones específicas anatómicas del cuerpo, está descrito en la patente estadounidense n.º. 5,011,472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención pueden también contener otros ingredientes de combinación convencionales aceptables farmacéuticamente, generalmente referidos como portadores o diluyentes, según se necesite o desee. Procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas pueden ser utilizados. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales está incorporada aquí por referencia: Powell, M.F. *et al*, “Compendium of Excipients for Parenteral Formulations” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G “Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, “Excipients and Their Use in Injectable Products” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Ingredientes farmacéuticos usados comúnmente que se pueden usar según lo apropiado para formular la composición para su forma de administración prevista incluyen:

Agentes acidificantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

Agentes alcalinizantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa solución de amonio, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

Adsorbentes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa celulosa en polvo y carbón activado);

Propulsantes de aerosol (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);

Agentes de desplazamiento de aire (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa nitrógeno y argón);

Conservantes antifúngicas (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

Conservantes antimicrobianos (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol de feniletilo, nitrato fenilmercurio y timerosal);

Antioxidantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, guayacol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido de hipofósforo, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

Materiales de unión (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa polímeros en bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

Agentes amortiguadores (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico)

ES 2 357 288 T3

Agentes portadores (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)

5 *Agentes quelantes* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa edetato de sodio y ácido edético)

Colorantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa rojo FD&C n.º. 3, rojo FD&C n.º. 20, amarillo FD&C n.º. 6, azul FD&C n.º. 2, verde D&C n.º. 5, naranja D&C n.º. 5, rojo D&C n.º. 8, caramelo y rojo óxido férrico);

10 *Agentes clarificantes* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa bentonita);

Agentes emulsionantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

15 *Agentes de encapsulación* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa gelatina y ftalato de acetato de celulosa)

Aromatizantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

20 *Humectantes* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa glicerol, propilenglicol y sorbitol);

Agentes de levigación (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa aceite mineral y glicerina);

25 *Aceites* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

Bases de pomada (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa lanolina, pomada hidrofílica, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);

30 *Potenciadores de penetración* (entrega transdérmica) (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa alcoholes monohidroxilo o polihidroxilo, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes insaturados o saturados grasos, ésteres insaturado o saturados grasos, ácidos dicarboxílicos insaturados o saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y úreas)

35 *Plastificantes* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ftalato de dietilo y glicerol);

Solventes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para riego);

40 *Agentes de endurecimiento* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa alcohol cetílico, cera de cetil ésteres, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

45 *Bases de supositorio* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

Tensioactivos (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);

50 *Agentes de suspensión* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

55 *Agentes edulcorantes* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

Anti-adherentes de pastilla (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa estearato de magnesio y talco);

60 *Ligantes de pastilla* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);

65 *Diluyente de pastillas y cápsulas* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato de sodio, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

Agentes de recubrimiento de pastilla (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y goma laca);

ES 2 357 288 T3

Excipientes de compresión directa de pastilla (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa fosfato de calcio dibásico);

5 *Desintegrantes de pastilla* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, potasio polacrilina, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, sodio almidón glicolato y almidón);

Deslizantes de pastilla (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

10 *Lubricantes de pastilla* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

Opacantes de pastilla/cápsula (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa dióxido de titanio);

15 *Agentes de pulido de pastilla* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa cera de carnuba y cera blanca);

Agentes espesantes (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

Agentes de tonicidad (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa dextrosa y cloruro de sodio);

20 *Agentes en aumento de la viscosidad* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa ácido algínico, bentonita, carbómeros, sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

25 *Agentes de humidificación* (ejemplos incluyen pero no de forma limitativa heptadecaetileno-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de sorbitol de polioxietileno, y estearato de polioxietileno).

30 Se cree que un experto en la técnica, utilizando la información precedente, puede utilizar la presente invención a su extensión más completa. Sin embargo, los siguientes son ejemplos de formulaciones farmacéuticas que se pueden usar en el método de la presente invención. Estos son para fines ilustrativos sólo, y no deben ser interpretados como limitando la invención de ninguna manera.

Composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

35 *Solución IV estéril*: una solución de 5 mg/mL del compuesto deseado de esta invención es hecha usando agua estéril inyectable, y el pH es ajustado si fuera necesario. La solución se diluye para administración a 1-2 mg/mL con 5% dextrosa estéril y se administra como una infusión IV tras 60 minutos.

40 *Polvo liofilizado para administración IV*: una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) de 32 327 mg/mL citrato sódico, y (iii) 300-3000 mg dextrano 40. La formulación es reconstruida con solución salina estéril inyectable o dextrosa 5% a una concentración de 10 a 20 mg/mL, que es posteriormente diluida con solución salina o dextrosa 5% a 0.2-0.4 mg/mL, y es administrada bien por bolo IV o por infusión IV tras 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: la siguiente solución o suspensión puede ser preparada, para inyección intramuscular:

45 50 mg/mL del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/mL carboximetilcelulosa sódica

4 mg/mL TWEEN 80

50 9 mg/mL cloruro sódico

9 mg/mL alcohol bencílico

55 *Cápsulas de cubierta dura*: un gran número de cápsulas de unidad se preparan rellenando cápsulas de galantina en dos piezas duras estándares cada una con 100 mg de sustancia activa en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

60 *Cápsulas de gelatina blandas*: una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva es preparada e inyectada mediante una bomba de desplazamiento positiva en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas conteniendo 100 mg de la sustancia activa. Las cápsulas se lavan y se secan. La sustancia activa puede ser disuelta en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.

65 *Pastillas*: un gran número de pastillas se preparan por procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación fue 100 mg de sustancia activa, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98.8 mg de lactosa. Revestimientos no acuosos y acuosos apropiados se pueden aplicar para aumentar la apetencia, mejorar la elegancia y estabilidad o absorción de retraso.

ES 2 357 288 T3

Pastillas/cápsulas de liberación inmediatas: estas son formas sólidas de dosificación orales hechas por procesos nuevos y convencionales. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y entrega de la medicación. La sustancia activa se mezcla en un líquido conteniendo ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o capsulitas por liofilización y técnicas de extracción de estado sólido. Los compuestos de fármaco se pueden comprimir con azúcares termoelásticos y viscoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas para liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Método de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un método para usar los compuestos anteriormente descritos (compuestos de fórmula I), incluyendo sales y ésteres de los mismos y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Este método comprende administrar a un mamífero en necesidad de ello, incluido un humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal aceptable farmacéuticamente o éster de la misma, que es eficaz para tratar el trastorno. Trastornos hiperproliferativos incluyen pero no de forma limitativa tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebrales, de órganos reproductivos, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y del cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Aquellos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no de forma limitativa carcinoma ductal invasivo, carcinoma invasivo lobular, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no de forma limitativa carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, al igual que adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no de forma limitativa glioma del tronco cerebral e hipofálmico, astrocitoma cerebral y cerebeloso, meduloblastoma, ependimoma, al igual que tumor neuroectodérmico y pineal.

Tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no de forma limitativa cáncer de próstata y testicular. Tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no de forma limitativa, cáncer endométrico, cervical, ovárico, vaginal, y vulvar, al igual que sarcoma del útero.

Tumores del tracto digestivo incluyen, pero no de forma limitativa cáncer anal, del colon, colorectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino pequeño, y de las glándula salivales.

Tumores de las vías urinarias incluyen, pero no de forma limitativa cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, uréter, y uretral.

Cánceres oculares incluyen, pero no de forma limitativa melanoma intraocular y retinoblastoma.

Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no de forma limitativa carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mezclado.

Cánceres de la piel incluyen, pero no de forma limitativa carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel sin melanoma.

Cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no de forma limitativa cáncer de laringe/hipofaringe/nasofaringe/orofaringe, y cáncer de labio y de cavidad bucal.

Linfomas incluyen, pero no de forma limitativa linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Sarcomas incluyen, pero no de forma limitativa sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

Leucemias incluyen, pero no de forma limitativa leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células peludas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos donde la combinación no causa ningún efecto inaceptable adverso. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes anti-hiperproliferativos u otros de indicación conocidos, y similares, al igual que con mezclas y sus combinaciones.

Agentes opcionales anti-hiperproliferativos que se pueden adicionar a la composición incluyen pero no de forma limitativa compuestos catalogados en los regímenes de fármaco de quimioterapia para el cancer en la 11ª Edición del Índice de Merck, (1996), que está incorporado por la presente por referencia, tal como asparaginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etoposida, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para el uso con la composición de la invención incluyen pero no de forma limitativa aquellos compuestos conocidos para ser usados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena edición), editor Molinoff *et al.*, publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287; (1996), que está incorporado por la presente por referencia, tal como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, n-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para el uso con la composición de la invención incluyen pero no de forma limitativa otros agentes anti-cáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifen y topotecan.

Generalmente, el uso de agentes citostáticos y/o citotóxicos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

(1) producir mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con administración de cualquier agente solo,

(2) proveer la administración de cantidades inferiores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proveer un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y algunas otras terapias combinadas,

(4) proveer el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proveer un índice de respuesta más alto entre pacientes tratados,

(6) proveer un tiempo de supervivencia más largo entre pacientes tratados en comparación con tratamientos de quimioterapia estándares,

(7) proporcionar un tiempo más largo para progresión tumoral, y/o

(8) producir unos resultados de eficacia y de tolerabilidad al menos como si fueran aquellos de los agentes usados solos, en comparación con ejemplos conocidos donde otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos antagonísticos.

Método de tratamiento de trastornos inflamatorios

Estudios clínicos han vinculado la producción de factor de necrosis tumoral anormal (TNF) y/o señalación de un número de enfermedades inmunomoduladoras e inflamatorias. Estas enfermedades incluyen, pero no de forma limitativa artritis reumatoide, psoriasis, fiebre reumática aguda, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, síndrome de shock tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, reacciones de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Varias enfermedades se consideran que son mediadas por actividad de metaloproteasa de destrucción de matriz (MMP) indeseada o por un desequilibrio en la proporción de las MMPs a los inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPs). Estas incluyen, pero no de forma limitativa osteoartritis, artritis reumatoide, artritis séptica, pérdida de cartilago degenerativa después de lesión de articulación traumática, osteopenias mediadas por actividad de MMP, y enfermedad de articulación temporomandibular.

Dado que la inhibición de p38 conduce a la inhibición de producción de TNF y producción de MMP, la inhibición de enzima quinasa p38 de proteína activada por mitógeno (MAP) proporciona un enfoque al tratamiento de las enfermedades inflamatorias enumeradas anteriormente.

Liberación del principio activo

Tras la dosificación en un mamífero, los compuestos de la presente invención sufren una biotransformación. Esta transformación es bien catalizada por una enzima del sujeto tratado, o por hidrólisis *in vivo*, que se desarrolla, por ejemplo, en el medio ácido del estómago después de la administración oral. Como resultado, una úrea de diarilo de fórmula A-NH-CO-NH-B, que lleva actividad biológica potente como se describe en la técnica, se forma tras dosificar a un mamífero un compuesto de fórmula I. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades mediadas por Raf, mediadas por angiogénesis, y mediadas por p38. La dosificación de un compuesto de fórmula I en vez de la úrea correspondiente de fórmula A-NH-CO-NH-B puede llevar una o más de las siguientes ventajas:

(1) el compuesto de fórmula I puede modificar la solubilidad global acuosa, cuando se compara con úreas de fórmula A-NH CO-NH-B, y aportar propiedades fisicoquímicas más deseables,

(2) la seguridad y tolerabilidad del fármaco se puede mejorar cuando se compara con úreas de fórmula A-NH CO-NH-B,

(3) la estabilidad de los compuestos de fórmula I podría ser modulada para producir la entrega óptima de la úrea de fórmula A-NH-CO-NH-B al sujeto.

Dosificación de los compuestos de la presente invención

Basándose en técnicas de laboratorio estándares conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de angiogénesis hiperproliferativa, y trastornos inflamatorios, por pruebas de toxicidad estándares y por ensayos farmacológicos estándares para la determinación del tratamiento de las condiciones identificadas arriba en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede ser determinada rápidamente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de la sustancia activa para ser administrada en el tratamiento de una de estas condiciones pueden variar mucho según tales consideraciones como el compuesto particular y unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la condición tratada.

La cantidad total de la sustancia activa para ser administrada generalmente variará de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de masa corporal al día. Debe ser notado que la elección de horarios de dosificación es particularmente importante para maximizar la eficacia y seguridad de fármacos para el tratamiento de trastornos proliferativos, y trastornos inflamatorios. Horarios de dosificación clínicamente útiles variarán de una dosificación de tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el “descanso de fármaco” en el que un paciente no es dosificado con un fármaco durante un cierto periodo temporal, puede ser provechoso para el equilibrio global entre efecto farmacológico y tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1500 mg de sustancia activa, y puede ser administrada una o más veces al día. La dosificación media diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, parenterales y subcutáneas, y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será de 0.01 a 200 mg/kg de masa corporal total. El régimen de dosificación media diaria rectal preferiblemente será de 0.01 a 200 mg/kg de masa corporal total. El régimen de dosificación media diaria vaginal preferiblemente será de 0.01 a 200 mg/kg de masa corporal total. El régimen de dosificación media diaria tópica preferiblemente será de 0.1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferiblemente será aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0.01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación media diaria preferiblemente será de 0.01 a 100 mg/kg de masa corporal total.

Por supuesto el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la enfermedad según se determine por el médico tratante, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, tiempo de administración, forma de administración, índice de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente o éster o composición de la misma se puede constatar por expertos en la técnica usando pruebas de tratamiento convencionales.

Se cree que un experto en la técnica, usando la información precedente e información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en su extensión más completa.

Debe ser aparente para un técnico en la materia que cambios y modificaciones pueden ser hechos a esta invención sin salirse del espíritu o ámbito de la invención como se expone aquí.

65

ES 2 357 288 T3

Ejemplos

Abreviaturas usadas en esta especificación

5	TM Cremophor	emulsionante no iónico de BASF, Alemania®
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DMF	N,N-dimetil formamida
10	DMSO	dimetil sulfóxido
	HPLC	Cromatografía en fase líquida de alta presión
15	LC-MS	Cromatografía en fase líquida - espectroscopia de masas acoplada
	LC RT	tiempo de retención de cromatografía en fase líquida
	MP	punto de fusión
20	NMR	espectroscopia de resonancia nuclear
	TLC	cromatografía en capa fina

25 Los porcentajes de rendimiento de los siguientes ejemplos se refieren al componente de inicio que fue usado en la cantidad molar más baja.

Método de MS usado en los ejemplos (HPLC/MS):

30	equipamiento de MS:	micromasa Quattro LCZ			
		modo de ionización:	ESI positivo / negativo		
35	Equipamiento de HPLC:	HP 1100			
		detección UV:	208-400 nm		
40		temperatura:	40 °C		
	Columna:	TMSymmetry C 18			
		50 mm x 2.1 mm	3.5 µm		
45	Proveedor:	Waters			
	Gradiente:	Tiempo [min.]	A:%	B:%	Flujo [mL/min.]
50		0.00	90.0	10.0	0.50
		4.00	10.0	90.0	0.50
		6.00	10.0	90.0	0.50

55 **A: 0.05% solución de resistencia de ácido fórmico en agua**

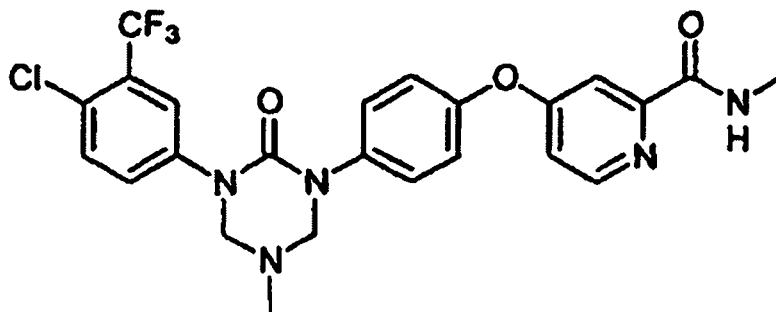
B: 0.05% ácido fórmico de resistencia en acetonitrilo

60

65

Ejemplo 1

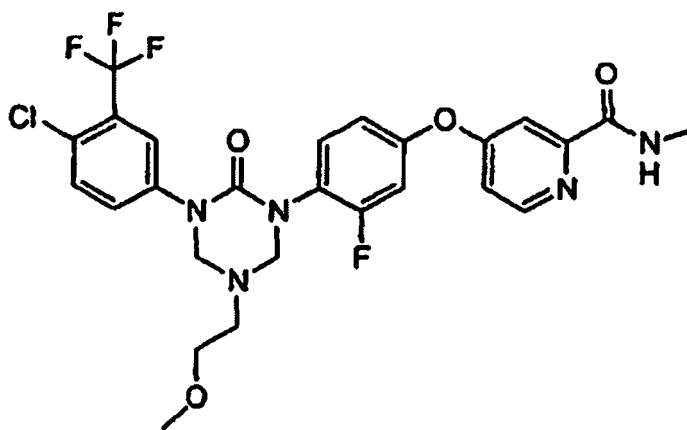
1-(4-cloro-3(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-2-oxo-(1,3,5-perhidrotriazapina)



Una mezcla de hidrocloreuro de metalemina (79.9 mg, 1.18 mmol) y 37% de formaldehído acuoso (3.25 mL, 40.3 mmol) fue neutralizada con N,N-diisopropiletilamina y agitada durante 10 min. N-(4-cloro-3(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)úrea (intermedio 1, preparación descrita en WO0042012, 250 mg, 0.54 mmol) y tolueno (3 mL) fueron adicionados y la reacción fue calentada a reflujo durante 16 hr. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue extraída con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos combinados orgánicos fueron secados (MgSO₄) y concentrados. El producto bruto fue purificado por HPLC preparatoria, que dio 30 mg (0.0583 mmol, 11%) de ejemplo 1 como un sólido blanco. PF: 82-85°C; ¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.89 (s; 3H), 2.94 (s; 3H), 4.77 (s; 2H), 4.81 (s; 2H), 7.05-7.09 (m; 1H), 7.20 (d, J = 8.6, 2H), 7.46 (d, J = 9.2, 2H), 7.54-7.65(m, 3H), 7.80 (d, J = 2.3, 1H) 8.46 (d, J = 6.5, 1H); MS (HPLC/ES) m/z = 520.08 (M + 1).

Ejemplo 2

Metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metoxi-etil)-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico



Una mezcla de metoxietilamina (46.7 mg, 0.62 mmol), metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico (300 mg, 0.62 mmol) y 0.8 mL 37% de formaldehído acuoso fueron agitados a 40°C durante 10-15 min en un matraz de 50-mL equipado con una trampa de Dean-Stark. Diisopropiletilamina (120 mg, 0.93 mmol) y tolueno (10 mL) fueron adicionados, y la temperatura fue aumentada a 107°C. Durante un periodo de 90 minutos, tolueno adicional (15 mL) se añadió a la mezcla reactiva, y aproximadamente 10 mL de destilado fue recogido. La reacción fue enfriada y concentrada para dar un residuo sólido. Cromatografía en gel de sílice usando 3:2 acetato de etilo/hexano como el eluyente dio 92.4 mg (rendimiento 25.6%) del ejemplo 2 como un sólido blanco. ¹H R.M.N. (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (bs, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 3.50 (t, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.20 (t, 2 H), 2.80 (s, 3 H); MS (HPLC/ES) m/z 582.1 (MH⁺).

Ejemplo 3

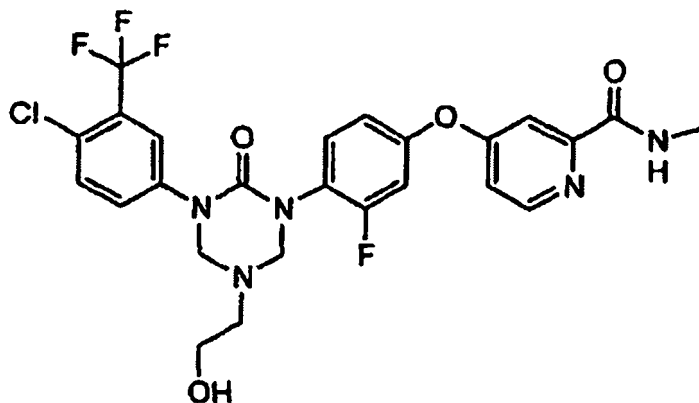
Metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

5

10

15

20



25

El compuesto de ejemplo 3 (10 mg, rendimiento 6%) fue preparado usando el mismo método como en el ejemplo 2. MS (HPLC/ES) m/z 568.1 (MH⁺), RT = 2.85 min.

Ejemplo 4

30

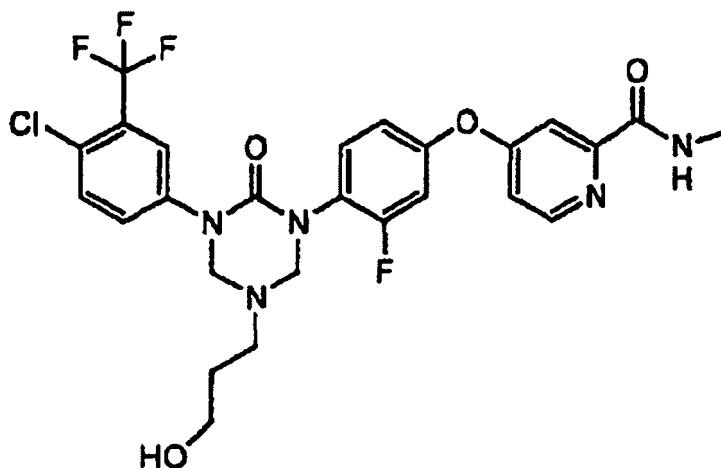
Metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(3-hidroxi-propi)-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

35

40

45

50



55

El compuesto del Ejemplo 4 (16.3 mg, rendimiento 4.5%) fue también preparado por el mismo método que se describe en el Ejemplo 2. MS (HPLC/ES) m/z 582.6 (MH⁺), RT = 2.82 min.

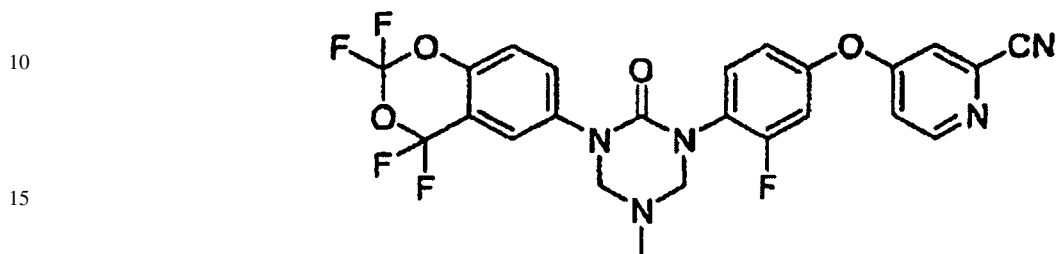
60

65

Ejemplo 5

(No forma parte de la presente invención)

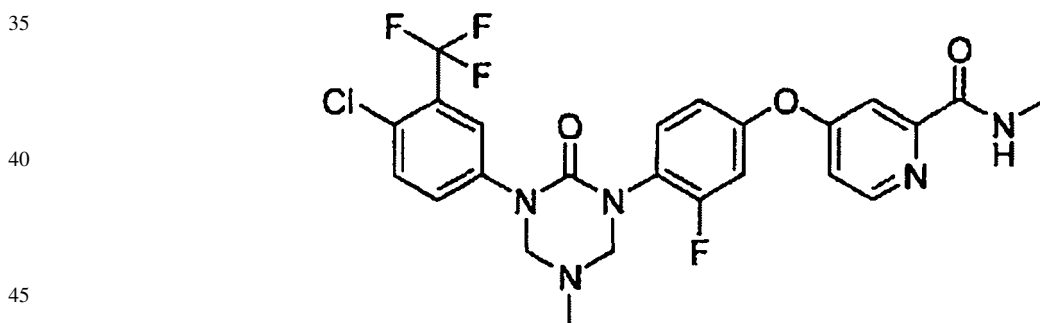
5 4-{3-Fluoro-4-[5-metil-2-oxo-3-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[1,3,5]triazinan-1-il]-fenoxi}-piridina-2-carbonitrilo



20 Hidrocloruro de metalemina (77.63 mg, 1.15 mmol) fue pesado en un matraz y 37% de formaldehído (3.25 mL, 43.37 mmol) fue añadido. La solución fue luego neutralizada con diisopropiletilamina. Una solución de N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil)-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)fenil)úrea (250 mg, 0.52 mmol) en tolueno (3 mL) en un matraz separado y adicionado al recipiente de reacción. La mezcla fue calentada a reflujo durante 18 hrs, momento en que la reacción incompleta fue extraída con EtOAc. Las fracciones orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato de sodio y concentradas al vacío. El aceite resultante fue purificado por medio de cromatografía en columna rápida (40:60 a 60:40, EtOAc:Hexanos) para producir 31.3 mg (11.23%) del producto purificado. MS: M+H: 534.0. TLC: RF = 0.17 (50% EtOAc en hexanos).

Ejemplo 6

30 Metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico



50 El compuesto del título fue sintetizado usando el mismo procedimiento como en el ejemplo 5 anterior, usando metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico como materia prima. Rendimiento: 14.36%, MS: M+H = 538.1. TLC: RF = 0.39 (100% EtOAc).

*Pruebas biológicas*55 *Farmacocinéticas en el ratón*

60 Ratones hembra ICr recibieron dosis únicas de Ejemplo 1 por alimentación forzada oral a 30 mg/kg de masa corporal. El vehículo usado para administración consistió en 12.5% de Cremophor, 12.5% de etanol y 75% de solución salina. Muestras de sangre fueron recogidas por punción cardíaca bajo anestesia y el plasma fue aislado por centrifugado. Tres animales fueron usados para cada punto temporal de 0.5, 1 y 5 horas post dosificación. Niveles de plasma de Ejemplo 1 e intermedio 1 fueron medidos por LC-MS.

65 Muestras de calibración (1 a 5,000 ng/mL) fueron preparadas por adición a plasma de ratón sin fármaco con concentraciones conocidas del ejemplo 1 e intermedio 1 y luego procesadas con las muestras de estudio. Un estándar interno (análogo cercano) fue adicionado a una concentración final de 100 ng/ml. Muestras de plasma fueron extraídas por medio de precipitación de proteína usando acetonitrilo (3:1). Después de la agitación en vortex durante 1 minuto, las muestras fueron centrifugadas a 2500 r.p.m. durante 15 minutos. El sobrenadante fue transferido a placas de microtitulación de 96 pocillos para análisis de LC-MS. Analitos (Ejemplo 1 e intermedio 1) y el estándar interno

ES 2 357 288 T3

fueron monitoreados usando transiciones de MRM que consisten en sus iones protonados moleculares a iones de fragmento prominente (Ejemplo 1 m/z 520 a m/z 270 intermedio 1 m/z 465 a 252 estándar interno m/z 469 a m/z 256). La curva de calibración fue construida usando regresión lineal de mínimos cuadrados y utilizó proporciones de área de valor máximo del analito y estándar interno. El análisis farmacocinético de las concentraciones de plasma medidas fue conducido usando el sistema de gestión de información de laboratorio de metabolismo de fármacos de Watson® (Innaphase Corp, Philadelphia, PA). Los resultados del experimento indican que:

- (i) el profármaco del Ejemplo 1 es muy bien absorbido en ratones.
- (ii) niveles significantes del intermedio 1 (BAY 43-9006) fueron detectados en plasma después de la administración oral del profármaco del Ejemplo 1 a ratones.

Cambiando la naturaleza de sustituyente Q en la fórmula (I), es posible impactar la estabilidad, es decir, la velocidad de hidrólisis del profármaco, y por lo tanto modular la exposición plasmática para el compuesto farmacológicamente activo. Estabilidades elevadas conducirán a una liberación extendida del fármaco, mientras que estabilidades bajas contribuirán a C_{max} elevada y duración corta de acción.

TABLA 1

Contiene un resumen de las concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos

	Tiempo (horas)	Ejemplo 1	Intermedio 1
Concentración plasmática media (µM)	0.5	12.1	0.1
		13.0	0.2
	5	9.4	0.5
AUC (µM.hr)	-	53.1	1.0
C _{max} (µM)	-	13.0	0.3

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Documentos de Patente citados en la descripción

- WO 0157008 A [0023]
- WO 9932463 A [0073]
- WO 9932436 A [0073]
- WO 9932111 A [0073]
- WO 9932106 A [0073]
- WO 9932110 A [0073]
- WO 9932455 A [0073]
- WO 0042012 A [0073] [0139]

ES 2 357 288 T3

- WO 0041698 A [0073]
- US 20020065296 A [0073]
- 5 ■ WO 0262763 A [0073]
- WO 0285857 A [0073]
- US 20020165394 A [0073]
- 10 ■ WO 0104115 A [0074]
- US 5023252 A, 1991 [0099]
- 15 ■ US 5011472 A, 1991 [0101]

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

- 20 ■ **Lowy, D. R. Willumsen, B. M.** *Ann. Rev. Biochem.*, 1993, vol. 62, 851- [0002]
- **Bos, J. L.** *Cancer Res*, 1989, vol. 49, 4682- [0002]
- **Daum et al.** *Trends Biochem. Sci.*, 1994, vol. 19, 474-80 [0002]
- 25 ■ **Fridman et al.** *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, 30105-8 [0002]
- **Kolch et al.** *Nature*, 1991, vol. 349, 426-28 [0002]
- **Monia et al.** *Nat. Med.*, 1996, vol. 2, 668-75 [0002]
- 30 ■ **Naumann, U. Eisenmann-Tappe, I Rapp, U. R.** *Recent Results Cancer Res.*, 1997, vol. 143, 237- [0002]
- **Monia, B. P. Johnston, J. F. Geiger, T. Muller, M. Fabbro, D.** *Nature Medicine*, 1996, vol. 2, 668- [0002]
- 35 ■ **Folkman, J.** *Semin Oncol*, 2002, vol. 29, no. 6. 15-8 [0003]
- **George, D.** *Semin Oncol*, 2001, vol. 28, no. 5. 27-33 [0003]
- 40 ■ **Shaheen, R.M. et al.** *Cancer Res*, 2001, vol. 61, no. 4. 1464-8 [0003]
- **Shaheen, R.M. et al.** *Cancer Res*, 1999, vol. 59, no. 21. 5412-6 [0003]
- **Ostman, A. C.H. Heldin** *Adv Cancer Res*, 2001, vol. 80, 1-38 [0003]
- 45 ■ **Heldin, C.H. et al.** *J Cell Sci*, 1985, vol. 3, 65-76 [0004]
- **Kourembanas, S. et al.** *Kidney Int*, 1997, vol. 51, no. 2. 438-43 [0004]
- **Heldin, C.H. A. Ostman L. Ronnstrand** *Biochim Biophys Acta*, 1998, vol. 1378, no. 1. 79-113 [0004]
- 50 ■ **Heldin, C.H. et al.** *Embo J*, 1988, vol. 7, no. 5. 1387-93 [0004]
- **Soskic, V. et al.** *Biochemistry*, 1999, vol. 38, no. 6. 1757-64 [0004]
- 55 ■ **Baker, E.A. D.J. Leaper** *Wound Repair Regen*, 2000, vol. 8, no. 5. 392-8 [0005]
- **Yu, J. A. Moon H.R. Kim** *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, vol. 282, no. 3. 697-700 [0005]
- 60 ■ **Pietras, K. et al.** *Cancer Res*, 2002, vol. 62, no. 19. 5476-84 [0005]
- **Pietras, K. et al.** *Cancer Res*, 2001, vol. 61, no. 7. 2929-34 [0005]
- **Forsberg, K. et al.** *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1993, vol. 90, no. 2. 393-7 [0006]
- 65 ■ **Skobe, M. N.E. Fusenig** *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 95, no. 3. 1050-5 [0006]
- **Bhardwaj, B. et al.** *Clin Cancer Res*, 1996, vol. 2, no. 4. 773-82 [0006]

ES 2 357 288 T3

- **Nakanishi, K. et al. *Mod Pathol*, 1997, vol. 10, no. 4. 341-7 [0006]**
- **Sundberg, C. et al. *Am J Pathol*, 1997, vol. 151, no. 2. 479-92 [0006]**
- 5 ■ **Lindmark, G. et al. *Lab Invest*, 1993, vol. 69, no. 6. 682-9 [0006]**
- **Vignaud, J.M. et al. *Cancer Res*, 1994, vol. 54, no. 20. 5455-63 [0006]**
- 10 ■ **Fleming, T.P. et al. *Cancer Res*, 1992, vol. 52, no. 16. 4550-3 [0006]**
- **Wang, J. M.D. Coltrera A.M. Gown *Cancer Res*, 1994, vol. 54, no. 2. 560-4 [0006]**
- **Henriksen, R. et al. *Cancer Res*, vol. 53, no. 19. 4550-4 [0006]**
- 15 ■ **Fudge, K. C.Y. Wang M.E. Stearns *Mod Pathol*, 1994, vol. 7, no. 5. 549-54 [0006]**
- **Funa, K. et al. *Cancer Res*, 1990, vol. 50, no. 3. 748-53 [0006]**
- 20 ■ **Antoniades, H.N. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, vol. 89, no. 9. 3942-6 [0006]**
- **Heinrich, M.C. et al. *Science*, 2003, vol. 9, 9- [0006]**
- **Farrara et al. *Endocr. Rev.*, 1992, vol. 13, 18- [0007]**
- 25 ■ **Neufeld et al. *FASEB J.*, 1999, vol. 13, 9- [0007]**
- **Shweiki et al. *Nature*, 1992, vol. 359, 843- [0008]**
- **Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, vol. 129, 895- [0008]**
- 30 ■ **Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, 26988- [0008]**
- **Park et al. *Oncogene*, 1995, vol. 10, 135- [0008]**
- 35 ■ **Shweiki et al. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 1995, vol. 92, 768- [0010]**
- **Grugel et al. *J. Biol. Chem.*, 1995, vol. 270, 25915- [0010]**
- **Rak et al. *Cancer Res.*, 1995, vol. 55, 4575- [0010]**
- 40 ■ **Mattern et al. *Br. J. Cancer*, 1996, vol. 73, 931- [0010]**
- **Viglietto et al. *Oncogene*, 1995, vol. 11, 1569- [0010]**
- 45 ■ **Brown et al. *Human Pathol.*, 1995, vol. 26, 86- [0010]**
- **Brown et al. *Cancer Res.*, 1993, vol. 53, 4727- [0010]**
- **Suzuki et al. *Cancer Res.*, 1996, vol. 56, 3004- [0010]**
- 50 ■ **Brown et al. *Am. J. Pathol.*, 1993, vol. 143I, 1255- [0010]**
- **Olson et al. *Cancer Res.*, 1994, vol. 54, 1255- [0010]**
- 55 ■ **Guidi et al. *J. Nat'l Cancer Inst.*, 1995, vol. 87, 12137- [0010]**
- **Hashimoto et al. *Lab. Invest.*, 1995, vol. 73, 859- [0010]**
- **Plate et al. *Nature*, 1992, vol. 359, 845- [0010]**
- 60 ■ **Phillips *Inf. J. Oncol.*, 1993, vol. 2, 913- [0010]**
- **Berkman et al. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, 153- [0010]**
- 65 ■ **Kim et al. *Nature*, 1993, vol. 362, 841- [0010]**
- **Rockwell et al. *Mol. Cell. Differ.*, 1995, vol. 3, 315- [0010]**

ES 2 357 288 T3

- **Aiello et al.** *New Engl. J. Med.*, 1994, vol. 331, 1480- [0011]
- **Peer et al.** *Lab. Invest.*, 1995, vol. 72, 638- [0011]
- 5 ■ **Lopez et al.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996, vol. 37, 855- [0011]
- **Koch et al.** *J. Immunol.*, 1994, vol. 152, 4149- [0012]
- **Peacock et al.** *J. Exper. Med.*, 1992, vol. 175, 1135- [0012]
- 10 ■ **Brown et al.** *J. Invest. Dermatol.*, 1995, vol. 104, 744- [0013]
- **McMahon, G.** *Oncologist*, 2000, vol. 5, no. 1. 3-10 [0014]
- 15 ■ **McDonald, N.Q. Hendrickson, W.A.** *Cell*, 1993, vol. 73, 421-424 [0014]
- **Skobe, M. et al.** *Nature Med.*, 2001, vol. 7, no. 2. 192-198 [0015]
- **Stacker, S.A. et al.** *Nature Med.*, 2001, vol. 7, no. 2. 186-191 [0015]
- 20 ■ **Makinen, T. et al.** *Nature Med.*, 2001, vol. 7, no. 2. 199-205 [0015]
- **Mandriota, S.J. et al.** *EMBO J*, 2001, vol. 20, no. 4. 672-82 [0015]
- 25 ■ **Karpanen, T. et al.** *Cancer Res.*, vol. 61, no. 5. 1786-90 [0015]
- **Kubo, H. et al.** *Blood*, 2000, vol. 96, no. 2. 546-53 [0015]
- **Lee, J. C. Laydon, J. T. McDonnell, P. C. Gallagher, T. F. Kumar, S. Green, D. McNulty, D Blumenthal, M. J. Heys, J. R. Landvatter, S. W.** *Nature*, 1994, vol. 372, 739- [0016]
- 30 ■ **Maini. J.** *Royal Coll. Physicians London*, 1996, vol. 30, 344- [0017]
- **Yegin et al.** *Lancet*, 1997, vol. 349, 170- [0017]
- 35 ■ **Pacifici et al.** *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1997, vol. 82, 29- [0017]
- **Pacifici et al.** *J. Bone Mineral Res.*, 1996, vol. 11, 1043- [0017]
- 40 ■ **Blackwell et al.** *Br. J. Anaesth.*, 1996, vol. 77, 110- [0017]
- **Debets et al.** *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1989, vol. 308, 463- [0017]
- **Tracey et al.** *Nature*, 1987, vol. 330, 662- [0017]
- 45 ■ **Girardin et al.** *New England J. Med.*, 1988, vol. 319, 397- [0017]
- **Beutler et al.** *Science*, 1985, vol. 229, 869- [0017]
- 50 ■ **Ashkenasi et al.** *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, 10535- [0017]
- **Saha et al.** *J. Immunol.*, 1996, vol. 157, 3869- [0017]
- **Lina et al.** *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1996, vol. 13, 81- [0017]
- 55 ■ **Anon Crit. Care Med., 1992, vol. 20, 864- [0017]**
- **Stokkers et al.** *J. Inflamm.*, 1995, vol. 6, no. 47. 97- [0017]
- 60 ■ **van Deventer et al.** *Aliment. Pharmacol. Therapeu.*, 1996, vol. 10, no. 2. 107- [0017]
- **van Dullemen et al.** *Gastroenterology*, 1995, vol. 109, 129- [0017]
- **Masuda et al.** *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1995, vol. 46, 111- [0017]
- 65 ■ **Fekade et al.** *New England J. Med.*, 1996, vol. 335, 311- [0017]
- **Amrani et al.** *Rev. Malad. Respir.*, 1996, vol. 13, 539- [0017]

ES 2 357 288 T3

- **Roten et al.** *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, vol. 143, 590- [0017]
- **Suter et al.** *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, vol. 145, 1016- [0017]
- 5 ■ **Pan et al.** *Pathol. Int.*, 1996, vol. 46, 91- [0017]
- **Ishioka et al.** *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis.*, 1996, vol. 13, 139- [0017]
- **Casale et al.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1996, vol. 15, 35- [0017]
- 10 ■ **Gossart J.** *Immunol.*, 1996, vol. 156, 1540- [0017]
- **Vanhee et al.** *Eur. Respir. J.*, 1995, vol. 8, 834- [0017]
- 15 ■ **Borm et al.** *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, vol. 138, 1589- [0017]
- **Horinouchi et al.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1996, vol. 14, 1044- [0017]
- **Gantner et al.** *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1997, vol. 280, 53- [0017]
- 20 ■ **Kim et al.** *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 1402- [0017]
- **Bird et al.** *Ann. Intern. Med.*, 1990, vol. 112, 917- [0017]
- 25 ■ **Grau et al.** *Immunol. Rev.*, 1989, vol. 112, 49- [0017]
- **Taverne et al.** *Parasitol. Today*, 1996, vol. 12, 290- [0017]
- **Perlmann et al.** *Infect. Immunit.*, 1997, vol. 65, 116- [0017]
- 30 ■ **Rudin et al.** *Am. J. Pathol.*, 1997, vol. 150, 257- [0017]
- **Stephens et al.** *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 971- [0017]
- 35 ■ **Ofei et al.** *Diabetes*, 1996, vol. 45, 881- [0017]
- **Doyama et al.** *Int. J. Cardiol.*, 1996, vol. 54, 217- [0017]
- **McMurray et al.** *Br. Heart J.*, 1991, vol. 66, 356- [0017]
- 40 ■ **Malkiel et al.** *Mol. Med. Today*, 1996, vol. 2, 336- [0017]
- **Parums et al.** *J. Pathol.*, 1996, vol. 179, A46- [0017]
- 45 ■ **Fagarasan et al.** *Brain Res.*, 1996, vol. 723, 231- [0017]
- **Aisen et al.** *Gerontology*, 1997, vol. 43, 143- [0017]
- **Ichiyama et al.** *J. Neurol.*, 1996, vol. 243, 457- [0017]
- 50 ■ **Cannon et al.** *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, 1414- [0017]
- **Hansbrough et al.** *Surg. Clin. N. Am.*, 1987, vol. 67, 69- [0017]
- 55 ■ **Marano et al.** *Surg. Gynecol. Obstetr.*, 1990, vol. 170, 32- [0017]
- **M.S.; Coyle** *Adv. Neuroimmunol.*, 1996, vol. 6, 143- [0017]
- **Matusevicius et al.** *J. Neuroimmunol.*, vol. 66, 115- [0017]
- 60 ■ **Brosnan et al.** *Brain Pathol.*, 1996, vol. 6, 243- [0017]
- **MucWierzgon et al.** *J. Biol. Regulators Homeostatic Agents*, 1996, vol. 10, 25- [0017]
- 65 ■ **Levy et al.** *Crit. Rev. Immunol.*, 1996, vol. 16, 31- [0017]
- **Exley et al.** *Gut*, 1992, vol. 33, 1126- [0017]

ES 2 357 288 T3

- 5 ■ **McKay et al.** *Br. J. Surg.*, 1996, vol. 83, 919- [0017]
- **Buck et al.** *Am. J. Pathol.*, 1996, vol. 149, 195- [0017]
- **Raza et al.** *Int. J. Hematol.*, 1996, vol. 63, 265- [0017]
- **Maury et al.** *Arthritis Rheum.*, 1989, vol. 32, 146- [0017]
- 10 ■ **Miller et al.** *Am. J. Gastroenterolog.*, 1992, vol. 87, 465- [0017]
- **Sun et al.** *J. Clin. Invest.*, 1988, vol. 81, 1328- [0017]
- **Christophers** *Austr. J. Dermatol.*, 1996, vol. 37, 4- [0017]
- 15 ■ **Redlich et al.** *J. Immunol.*, 1996, vol. 157, 1705- [0017]
- **Brod et al.** *Neurology*, 1996, vol. 46, 1633- [0017]
- **Piguet et al.** *Immunol. Ser.*, 1992, vol. 56, 409- [0017]
- 20 ■ **Colletti et al.** *J. Clin. Invest.*, 1989, vol. 85, 1333- [0017]
- **Maury et al.** *J. Exp. Med.*, 1987, vol. 166, 1132- [0017]
- 25 ■ **Imagawa et al.** *Transplantation*, 1990, vol. 50, 219- [0017]
- **Bolling et al.** *Transplantation*, 1992, vol. 53, 283- [0017]
- **Stevens et al.** *Transplant. Proc.*, 1990, vol. 22, 1924- [0017]
- 30 ■ **Grossman et al.** *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 1989, vol. 9, 153- [0017]
- **LoCicero et al.** *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1990, vol. 99, 1059- [0017]
- 35 ■ **Cirino et al.** *Life Sci.*, 1996, vol. 59, 86- [0017]
- **Beutler et al.** *Crit. Care Med.*, 1993, vol. 21, 5423- [0017]
- **Degre** *Biotherapy*, 1996, vol. 8, 219- [0017]
- 40 ■ **Rook et al.** *Med. Malad. Infect.*, 1996, vol. 26, 904- [0017]
- **Beales et al.** *Gastroenterology*, 1997, vol. 112, 136- [0017]
- 45 ■ **Chandrasekar et al.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, vol. 223, 365- [0017]
- **Harel et al.** *J. Clin. Invest.*, 1992, vol. 56, 40- [0017]
- **Fischer et al.** *J. Immunol.*, 1990, vol. 144, 4663- [0017]
- 50 ■ **Waage et al.** *Lancet*, 1987, 355- [0017]
- **Ossege et al.** *J. Neurolog. Sci.*, 1996, vol. 144, 1- [0017]
- 55 ■ **Brandt et al.** *Infect. Immunol.*, 1990, vol. 58, 983- [0017]
- **Chamberlin et al.** *Infect. Immunol.*, 1989, vol. 57, 2872- [0017]
- **Geist et al.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997, vol. 16, 31- [0017]
- 60 ■ **Beutler et al.** *Clin. Res.*, 1986, vol. 34, 491 a- [0017]
- **Goldfield et al.** *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 87, 1490- [0017]
- 65 ■ **Sierra et al.** *Immunology*, 1993, vol. 78, 399- [0017]
- **Poli.** *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, 782- [0017]

ES 2 357 288 T3

- **Vyakaram et al. AIDS**, 1990, vol. 4, 21- [0017]
- **Badley et al. J. Exp. Med.**, 1997, vol. 185, 55- [0017]
- 5 ■ **Woessner et al. J. Biol. Chem.**, 1984, vol. 259, 3633- [0018]
- **Mullins et al. Biochim. Biophys. Acta**, 1983, vol. 695, 117- [0018]
- 10 ■ **Woolley et al. Arthritis Rheum.**, 1977, vol. 20, 1231- [0018]
- **Gravallese et al. Arthritis Rheum.**, 1991, vol. 34, 1076- [0018]
- **Williams et al. Arthritis Rheum.**, 1990, vol. 33, 533- [0018]
- 15 ■ **Reich et al. Cancer Res.**, 1988, vol. 48, 3307- [0018]
- **Matrisian et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA**, 1986, vol. 83, 9413- [0018]
- **Overall et al. J. Periodontal Res.**, 1987, vol. 22, 81- [0018]
- 20 ■ **Burns et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 1989, vol. 30, 1569- [0018]
- **Baricos et al. Biochem. J.**, 1988, vol. 254, 609- [0018]
- 25 ■ **Henney et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA**, 1991, vol. 88, 8154- [0018]
- **Vine et al. Clin. Sci.**, 1991, vol. 81, 233- [0018]
- **Woessner et al. Steroids**, 1989, vol. 54, 491- [0018]
- 30 ■ **Kronberger et al. J. Invest. Dermatol.**, 1982, vol. 79, 208- [0018]
- **Chantry et al. J. Neurochem.**, 1988, vol. 50, 688- [0018]
- 35 ■ **Badger, A. M. Bradbeer, J. N. Votta, B. Lee, J. C. Adams, J. L. Griswold, D. E. J. Pharm. Exper. Ther.**, 1996,
vol. 279, 1453- [0019]
- **Blaschke, F. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 2002, vol. 296, 890-896 [0020]
- 40 ■ **Shemirani, B. et al. Oral Oncology**, 2002, vol. 38, 251-257 [0020]
- **Laferriere, J. et al. J. Biol. Chem.**, 2001, vol. 276, 33762-33772 [0020]
- **Westermarck, J. et al. Cancer Res.**, 2000, vol. 60, 7156-7162 [0020]
- 45 ■ **Huang, S. et al. J. Biol. Chem.**, 2000, vol. 275, 12266-12272 [0020]
- **Simon, C. et al. Exp. Cell Res.**, 2001, vol. 271, 344-355 [0020]
- 50 ■ **Redman et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2001, vol. 11, 9-12 [0021]
- **Smith et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2001, vol. 11, 2775-2778 [0021]
- **Dumas et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2000, vol. 10, 2047-2050 [0021]
- 55 ■ **Dumas et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2000, vol. 10, 2051-2054 [0021]
- Book of Abstracts Ranges et al. 220th ACS National Meeting [0021]
- 60 ■ **Dumas et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2002, vol. 12, 1559-1562 [0021]
- **Lowinger et al. Clin. Cancer Res.**, 2000, vol. 6, 335- [0021]
- **Lyons et al. Endocr.-Relat. Cancer**, 2001, vol. 8, 219-225 [0021]
- 65 ■ Book of Abstracts Riedl et al. 92nd AACR Meeting [0021]
- Book of Abstracts Khire et al. 93rd AACR Meeting [0021]

ES 2 357 288 T3

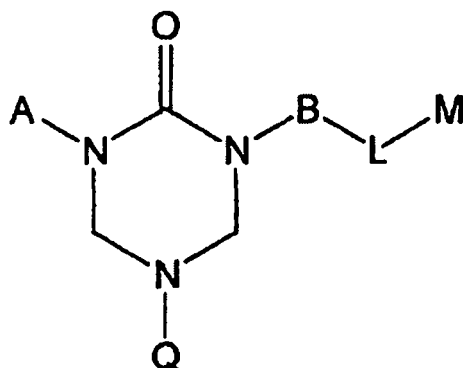
- 5 ▪ **Lowinger** *et al. Curr. Pharm. Design*, 2002, vol. 8, 99-110 [0021]
- **Regan** *et al. J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 2994-3008 [0021]
- **Pargellis** *et al. Nature Struct. Biol.*, 2002, vol. 9, no. 4. 268-272 [0021]
- Book of Abstracts Carter *et al.* 92nd AACR Meeting, New Orleans [0021]
- Book of Abstracts Vincent *et al.* 38th ASCO Meeting [0021]
- 10 ▪ **Hilger** *et al. Book of Abstracts*, 38th ASCO Meeting, Orlando [0021]
- Book of Abstracts Moore *et al.* 38th ASCO Meeting [0021]
- 15 ▪ **Strumberg** *et al. Book of Abstracts*, 38th ASCO Meeting [0021]
- Book of Abstracts Madwed JB Protein Kinases: Novel Target Identification and Validation for Therapeutic Development [0021]
- 20 ▪ Book of Abstracts Roberts *et al.* 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, USA [0021]
- Book of Abstracts Tolcher *et al.* 38th ASCO Meeting [0021]
- Book of Abstracts Karp *et al.* 38th AA CR Meeting [0021]
- 25 ▪ Book of Abstracts Carter *et al.* 92nd AACR Meeting, [0022]
- **Regan** *et al. J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 2994- [0022] [0074]
- 30 ▪ S. M. **Berge** *et al. Pharmaceutical Salts J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0062]
- Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems American Chemical Society 1975. [0066]
- 35 ▪ **Roche**, E. B. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs American Pharmaceutical Association* 1977.
- **Sinkula**, A. A. **Yalkowsky**, S. H *J Pharm Sci.*, 1975, vol. 64, 181-210 [0066]
- 40 ▪ **Stella**, V. J. **Charman**, W. N. **Naringrekar**, V. H. *Drugs*, 1985, vol. 29, 455-473 [0066]
- *Design of Prodrugs Elsevier* 1985. [0066]
- **Stella**, V. J. **Himmelstein**, K. J. *J. Med. Chem.*, 1980, vol. 23, 1275-1282 [0066]
- 45 ▪ **Han**, H-K **Amidon**, G. L. *AAPS Pharmsci*, 2000, vol. 2, 1-11 [0066]
- **Denny**, W. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, vol. 36, 577-595 [0066]
- The Practice of Medicinal Chemistry *Academic Press* 1996. 697-715 [0066]
- 50 ▪ Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery *John Wiley & Sons* 1997. 949-982 [0066]
- **Knapp**, S. **Hale**, J. J. **Bastos**, M. **Gibson**, F. S. *Tetrahedron Lett.*, 1990, vol. 31, 2109-2112 [0079]
- 55 ▪ **Knapp**, S. **Hale**, J. J. **Bastos**, M. **Molina**, A. **Chen** K. Y. *J. Org. Chem.*, 1992, vol. 57, 6239-6256 [0079]
- **Kovalenko**, A. L. **Serov**, Yu. V. **Tselinskii**, I. V. **Nikonov**, A. A. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1991, vol. 27, 2388-2391 [0079]
- 60 ▪ J. **March** *Advanced Organic Chemistry John Wiley* 1992. [0083]
- R.C. **Larock** *Comprehensive Organic Transformations Wiley-VCH* 1999. [0083]
- F.A. **Carey** R.J. **Sundberg** *Advanced Organic Chemistry* 1984. [0083]
- 65 ▪ T.W. **Greene** P.G.M. *Wuts Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley* 1999. [0083]
- L.S. **Hegedus** *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules* 1994. [0083]

ES 2 357 288 T3

- The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis *John Wiley* 1994. [0083]
- Comprehensive Organic Functional Group Transformations *Pergamon Press* 1995 [0083]
- 5 ■ Comprehensive Organometallic Chemistry *Pergamon Press* 1982. [0083]
- B.M. **Trost** I. Fleming Comprehensive Organic Synthesis *Pergamon Press* 1991. [0083]
- 10 ■ Comprehensive Heterocyclic Chemistry *Pergamon* 1984. [0083]
- Comprehensive Heterocyclic Chemistry II *Pergamon Press* 1996. [0083]
- Comprehensive Medicinal Chemistry *Pergamon Press* 1990. [0083]
- 15 ■ Organic Reactions *John Wiley* [0084]
- Organic Syntheses *John Wiley* [0084]
- Reagents for Organic Synthesis *John Wiley* [0084]
- 20 ■ The Total Synthesis of Natural Products *John Wiley* [0084]
- The Organic Chemistry of Drug Synthesis *John Wiley* [0084]
- 25 ■ Annual Reports in Organic Synthesis *Academic Press* [0084]
- **Powell**, M.F. *et al.* Compendium of Excipients for Parenteral Formulations PDA *Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1998, vol. 52, no. 5. 238-311 [0102]
- 30 ■ **Strickley**, R.G Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1 PDA *Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1999, vol. 53, no. 6. 324-349 [0102]
- **Nema**, S. Excipients and Their Use in Injectable Products PDA *Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 1997, vol. 51, no. 4. 166-171 [0102]
- 35 ■ *Merck Index* 1996. [0122]
- Goodman Gilman's *et al.* The Pharmacological Basis of Therapeutics *McGraw-Hill* 1996. 1225-1287 [0123]
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéutica aceptable del mismo,

donde

A es furilo, tienilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo, opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $C(O)NR^1R^2$, $C(NR^1)R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

B es

(i) fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro; o

(ii) grupos de heteroarilo monocíclicos divididos en 5-6 miembros, que tienen 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es un grupo de conexión seleccionado del grupo que consiste en:

(a) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_l-$,

(b) $-(CH_2)_m-(CH_2)_l-$,

(c) $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_l-$,

(d) $-(CH_2)_m-NR^3-(CH_2)_l-$,

(e) $-(CH_2)_m-NR^3C(O)-(CH_2)_l-$,

(f) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_l-$,

(g) $-(CH_2)_m-C(O)NR^3-(CH_2)_l-$,

(h) $-(CH_2)_m-CF_2-(CH_2)_l-$,

(i) $-(CH_2)_m-CCl_2-(CH_2)_l-$,

(j) $-(CH_2)_m-CHF-(CH_2)_l-$,

(k) $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_l-$;

(l) $-(CH_2)_m-C C-(CH_2)_l-$; y

ES 2 357 288 T3

(m) $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_l-$;

donde m y l son números enteros independientemente seleccionados de 0-4,

5 M es

(i) fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

10

(ii) naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

15

(iii) heteroarilo monocíclico dividido en 5 y 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos;

20

(iv) heteroarilo bicíclico dividido en 8 a 10 miembros, que tiene 1-6 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos;

25

(v) fracción carbocíclica monocíclica C_3 - C_7 saturada y parcialmente saturada opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

30

(vi) fracción carbocíclica bicíclica C_5 - C_{12} saturada y parcialmente saturada, opcionalmente sustituida por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, y nitro;

35

(vii) fracción monocíclica heterocíclica saturada y parcialmente saturada dividida en 5 a 7 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos (p. ej. =O, -O- o -OH); o

40

(viii) fracción bicíclica heterocíclica saturada y parcialmente saturada dividida en 7 a 12 miembros, que tiene 1-6 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^4$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, halógeno, ciano, nitro y óxidos; y

45

Cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Q es, independientemente,

(a) hidrógeno,

50

(b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, hasta C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

55

(c) fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, hasta C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

60

(d) heteroarilo monocíclico dividido en 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S o heteroarilo bicíclico dividido en 8-10 miembros que tiene 1-6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, hasta C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

65

(e) C_1 - C_3 alquil-fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, hasta C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

(f) C_1 - C_3 heteroaril-alquilo que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, donde dicho grupo de heteroarilo es un heteroarilo monocíclico dividido en 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico dividido

ES 2 357 288 T3

en 8-10 miembros, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, hasta C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C₁-C₃ alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro; o

5 (g) hasta C₁-C₅ alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y cuando no es sustituido por perhalo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal, hasta C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal sustituido por perhalo, C₁-C₃ alcoxi, hidroxilo, carboxi, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₆ dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro.

10

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde A es furilo, tienilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilfenilo opcionalmente sustituido y

B es fenilo, naftilo o piridilo opcionalmente sustituido.

15

3. Compuesto según la reivindicación 1 donde B es opcionalmente sustituido por uno o más de metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, i-propilo, t-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, Cl, Br, F, ciano, nitro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino o dietilamino.

20

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 3 donde A es opcionalmente sustituido por uno o más de metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 4-metil-fenilo, metoxi, etoxi, propoxi, Cl, Br, F, ciano, nitro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino o dietilamino.

25

5. Compuesto según la reivindicación 1 donde L es -O- y M es morfolina, piridina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, indazol, o pirimidina opcionalmente sustituidos.

6. Compuesto según la reivindicación 1 donde

30

A es fenilo opcionalmente sustituido,

B es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por halógeno,

35

L es -O-,

y M es piridina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, indazol, o pirimidina opcionalmente sustituidos.

40

7. Compuesto según la reivindicación 1 donde

A es pirazolilo opcionalmente sustituido,

B es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por halógeno,

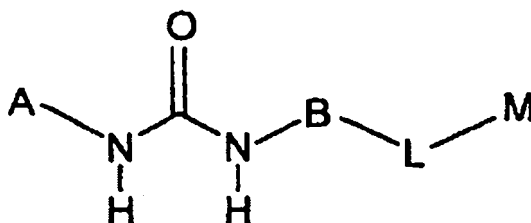
45

L es -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, y M es morfolina.

50

8. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por Raf, mediadas por angiogénesis y mediadas por p38 que libera una úrea de la fórmula

55



60

cuando se administra a un paciente, donde A, B, L y M son tal y como se define en la reivindicación 1.

65

9. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento que libera N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoyl)-4-piridiloxi)-2-fluoro-fenil)úrea, o N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)fenil)úrea, cuando se administra a un paciente.

ES 2 357 288 T3

10. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento donde A es 2-(4-metilfenil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il, B es naftilo, L es -O-(CH₂)₂- y M es morfolina, que libera 1-(5-tert-butil-2-(4-metilfenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfoliniletoksi)naftalen-1-il]urea cuando se administra a un paciente.

5 11. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento

donde A es 3-trifluorometil-4-cloro-fenilo, B es fenilo, L es -O- y M es 2-metilcarbamoil-piridina-4-ilo, que libera N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)úrea cuando se administra a un paciente.

10

12. Compuesto según la reivindicación 1 que es:

15 • 1-(4-cloro-3(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-(piridiloxi)fenil)-2-oxo-(1,3,5-perhidrotriazapina)

• metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-metoxi-etil)-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

20 • metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-[1,3,5]triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}piridina-2-carboxílico

25 • metilamida de ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-[1,3,5-triazinan-1-il]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico.

25

13. El compuesto es 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-2-oxo-(1,3,5-perhidrotriazapina) que libera N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)úrea (BAY 43-9006) cuando se administra a un paciente.

30

14. Composición farmacéutica con una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1 y un portador fisiológicamente aceptable.

35 15. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir un trastorno hiperproliferativo en un humano u otro mamífero.

16. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 y un agente adicional anti-proliferativo para la preparación de un medicamento para tratar o impedir un trastorno hiperproliferativo en un humano u otro mamífero.

40 17. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 y un agente citotóxico o agente citostático quimioterapéutico para la preparación de un medicamento para tratar o impedir un trastorno hiperproliferativo en un humano u otro mamífero.

45 18. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una enfermedad en un humano u otro mamífero regulada por tirosina quinasa, asociado a una aberración en la vía de transducción de señales de tirosina quinasa.

50 19. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una enfermedad en un humano u otro mamífero mediado por la vía de transducción de señales inducida por VEGF.

20. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una enfermedad en un humano u otro mamífero **caracterizado** por procesos de angiogénesis anormal o procesos de hiperpermeabilidad.

55 21. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento con otro agente de inhibición de angiogénesis en la misma formulación o en formulaciones separadas para tratar o impedir una enfermedad en un humano u otro mamífero **caracterizado** por procesos de angiogénesis anormal o de hiperpermeabilidad.

60 22. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una o más de las siguientes condiciones en seres humanos y/o otros mamíferos: crecimiento tumoral, retinopatía, oclusión de vena retinal isquémica, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide, psoriasis, un trastorno ampolloso asociado con la formación de ampolla subepidérmica, incluyendo penfigoide ampolloso, eritema multiforme, o dermatitis herpetiformis.

65 23. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una o más de las siguientes condiciones en seres humanos y/u otros mamíferos: crecimiento tumoral, retinopatía, oclusión de vena retinal isquémica, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide, psoriasis, un trastorno ampolloso asociado con la formación de ampolla subepidérmica, incluyendo penfi-

goide ampolloso, eritema multiforme, o dermatitis herpetiformis en combinación con otra condición seleccionada del grupo que consiste en:

5 fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, sepsis, sepsis gram negativa, shock séptico, shock
 10 endotóxico, síndrome de shock tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedad de intestino infla-
 matorio (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), reacción de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de insuficiencia
 respiratoria del adulto, enfermedad fibrótica pulmonar aguda, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria alérgi-
 ca, silicosis, pneumoconiosis del trabajador del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad hepática
 15 durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica severa, malaria (malaria *Plasmodium falciparum* y malaria cerebral),
 diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía después de enfer-
 medad cardíaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple
 (desmielación y pérdida de oligodendrocitos en esclerosis), cáncer avanzado, malignidad linfóide, pancreatitis, cicatrización
 insuficiente de una herida en infección, inflamación y cáncer, síndromes mielodisplásicos, lupus eritematoso
 20 sistémico, cirrosis biliar, necrosis intestinal, herida por radiación/toxicidad después de la administración de anticuer-
 pos monoclonales, reacción de huésped-contra-injerto (herida de reperfusión de isquemia y rechazos de aloinjerto de
 riñón, hígado, corazón, y piel), rechazo de aloinjerto de pulmón (obliterative bronquitis) y complicaciones debidas a
 la sustitución de cadera total.

24. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir
 una o más de las siguientes condiciones en seres humanos y/u otros mamíferos: crecimiento tumoral, retinopatía,
 retinopatía diabética, oclusión de vena retinal isquémica, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada
 con la edad; artritis reumatoide, psoriasis, trastorno ampolloso asociado a la formación de ampollas subepidérmicas,
 penfigoide ampolloso, eritema multiforme, y dermatitis herpetiformis,

25 en combinación con una enfermedad infecciosa seleccionada del grupo que consiste en:

tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera péptica, enfermedad del Chaga que
 resulta de infección por *Trypanosoma cruzi*, efectos de toxina Shiga resultantes de infección por *E. coli*, efectos de
 30 enterotoxina A resultantes de la infección por *Staphylococcus*, infección meningocócica, e infecciones por *Borrelia*
burgdorferi, *Treponema pallidum*, citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomiélitis de Theiler, y virus de
 la inmunodeficiencia humana (VIH).

25. Uso del compuesto 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-2-oxo-
 (1,3,5-perhidrotriazapina) para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una enfermedad en un hu-
 mano u otro mamífero mediada por la vía de transducción de señales inducida por VEGF.

26. Uso del compuesto 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)-2-oxo-
 40 (1,3,5-perhidrotriazapina) para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una enfermedad en un hu-
 mano u otro mamífero.

27. Uso de un compuesto de fórmula I donde A es 2-(4-metil-fenil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il, B es naftilo, L es
 -O-(CH₂)₂- y M es morfolina, que libera 1-(5-tert-butil-2-(4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfoliniletoksi)nafta-
 45 len-1-il]urea como una sustancia activa para la preparación de un medicamento para tratar o impedir enfermedades
 mediadas por p38.

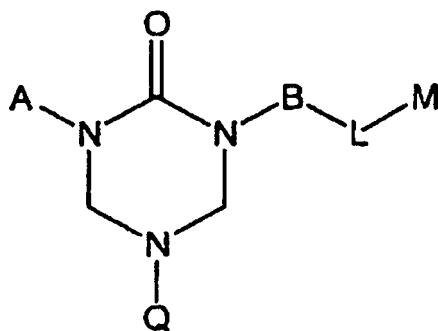
28. Uso de un compuesto de fórmula I donde A es 2-(4-metil-fenil)-5-tert-butil-2H-pirazol-3-il, B es naftilo, L
 es -O-(CH₂)₂- y M es morfolina, que libera 1-(5-tert-butil-2-(4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfoliniletoksi)
 50 naftalen-1-il]urea como una sustancia activa para la preparación de un medicamento para tratar o impedir enferme-
 dades inmunomoduladoras e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, fiebre aguda reumá-
 tica, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, síndrome de shock tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémi-
 ca, enfermedades de intestino inflamatorio incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, reacciones de Jarisch-
 Herxheimer, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedades fibróticas pulmonares agudas, en-
 55 fermedad pulmonar obstrusiva crónica, artritis séptica, pérdida de cartílago degenerativa después de herida de articu-
 lación traumática, osteopenias mediadas por actividad de MMP, y enfermedad de articulación tempero mandibular.

29. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, una forma de sal de un compuesto de fórmula I, o
 un isómero de un compuesto de la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o impedir una
 60 enfermedad que es un trastorno mediado por VEGF.

30. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para regular la trans-
 ducción de señales de tirosina quinasa.

65

31. Compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula I:



20 o una sal derivada farmacéuticamente aceptable,

donde

25 A de fórmula I es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

30 B es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta por haloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es -O- o -S-,

35 M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, y nitro;

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente seleccionado del grupo que consiste en:

- 40 (a) hidrógeno,
- (b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,
- 45 (c) C_1 - C_5 hidroxilo alquilo ramificado o lineal,
- (d) C_1 - C_5 alcoxi ramificado o lineal sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,
- (e) fenilo,
- 50 (f) piridinilo
- (g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,
- 55 (h) C_1 - C_3 alquil-piridinilo o
- (i) hasta C_1 - C_5 alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

60

32. Compuesto según la Reivindicación 31 donde, M es fenilo o piridina.

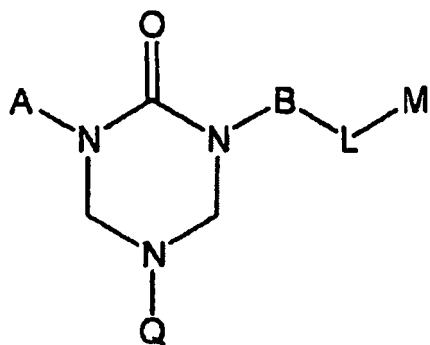
65

33. Compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula I,

5

10

15



I

20

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable, donde

25

A de fórmula I es piridinilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

30

B es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta por haloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

35

L es -O- o -S-,

M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes que independientemente son R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, o nitro;

40

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente:

(a) hidrógeno,

(b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,

(c) C_1 - C_5 hidroxilo alquilo ramificado o lineal,

(d) C_1 - C_5 alcoxi ramificado o lineal sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,

45

(e) fenilo,

(f) piridinilo

50

(g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,

(h) C_1 - C_3 alquil-piridinilo o

55

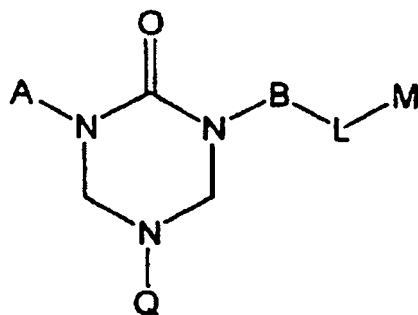
(i) hasta C_1 - C_5 alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

34. Compuesto según la Reivindicación 33 donde M es fenilo o piridina.

60

65

35. Compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula I,



20 o una sal derivada farmacéuticamente aceptable,

donde

25 A de fórmula I es pirazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1 , OR^1 , NR^1R^2 , $S(O)_pR^1$, $SO_2NR^1R^2$, $N^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, halógeno, ciano, y nitro;

30 B es fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal, C_1 - C_5 haloalquilo ramificado o lineal hasta perhalo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi hasta per haloalcoxi, hidroxilo, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_6 dialquilamino, halógeno, ciano, y nitro;

L es -O- o -S-,

35 M es fenilo, piridina, quinolina, morfolina, indazol, isoquinolina, pirimidina, o bencimidazol, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes que independientemente son R^4 , OR^4 , NR^4R^5 , $S(O)_qR^4$, $SO_2NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $C(NR^4)R^5$, $NR^4SO_2R^5$, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $NR^4C(O)R^5$, $NR^4C(O)OR^5$, halógeno, ciano, o nitro;

Cada R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Q es independientemente:

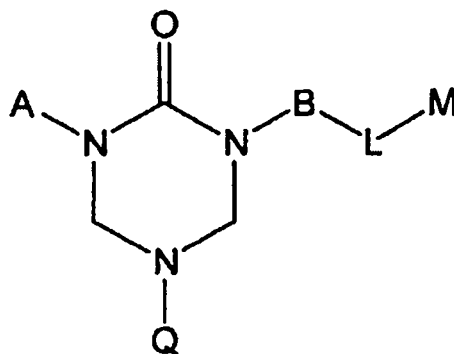
- 40 (a) hidrógeno,
- (b) C_1 - C_5 alquilo lineal, ramificado o cíclico,
- 45 (c) C_1 - C_5 hidroxilo alquilo ramificado o lineal,
- (d) C_1 - C_5 alcoxi ramificado o lineal sustituido - C_1 - C_5 alquilo ramificado o lineal,
- (e) fenilo,
- 50 (f) piridinilo
- (g) C_1 - C_3 alquil-fenilo,
- 55 (h) C_1 - C_3 alquil-piridinilo o
- (i) hasta C_1 - C_5 alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y

las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

36. Compuesto según la Reivindicación 35 donde M es fenilo o piridina.

37. Compuesto según la Reivindicación 1 de fórmula I,

5



10

15

20

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable,

donde

25

A es fenilo, opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R¹, OR¹ y halógeno;

30

L es -O- o -S-:

35

M es piridinilo, opcionalmente con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R⁴, OR⁴, NR⁴R⁵, S(O)_qR⁴, SO₂NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, C(NR⁴)R⁵, NR⁴SO₂R⁵, C(O)R⁴, C(O)OR⁴, NR⁴ C(O)R⁵, NR⁴ C(O)OR⁵, halógeno, ciano, nitro y óxidos;

Cada R⁴, R⁵ y Q es independientemente:

40

(a) hidrógeno,

(b) C₁-C₅ alquilo lineal, ramificado o cíclico,

(c) C₁-C₅ hidroxil alquilo ramificado o lineal,

45

(d) C₁-C₅ alcoxi ramificado o lineal sustituido - C₁-C₅ alquilo ramificado o lineal,

(e) fenilo,

(f) piridinilo,

50

(g) C₁-C₃ alquil-fenilo,

(h) C₁-C₃ alquil-piridinilo o

55

(i) hasta C₁-C₅ alquilo lineal, cíclico o ramificado sustituido por perhalo y las variables p y q son números enteros independientemente seleccionados de 0, 1, o 2.

60

65