



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 395**

51 Int. Cl.:

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

C07C 237/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02779536 .8**

96 Fecha de presentación : **07.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1446381**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **Amidas de ácido antranílico y su uso farmacéutico.**

30 Prioridad: **08.11.2001 GB 0126901**
05.06.2002 GB 0212917

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Bold, Guido;**
Furet, Pascal y
Manley, Paul, William

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 395 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

Amidas de ácido antranílico y su uso farmacéutico

5 La Invención se relaciona con nuevos derivados de amida de ácido antranílico, procesos para la preparación de estos, la aplicación de estos en un proceso para el tratamiento del organismo humano o animal, el uso en el mismo - solo o en combinación con uno u otro compuesto farmacéuticamente activo - para el tratamiento especialmente de una enfermedad neoplásica, tal como una enfermedad tumoral, de retinopatía y degeneración macular relacionada con la edad; y el uso de dicho compuesto - solo o en combinación con uno u otro compuesto farmacéuticamente activo - para la fabricación de una preparación farmacéutica (medicamento) para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

15 Ciertas enfermedades son conocidas por estar asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo enfermedades causadas por la neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades inflamatorias reumatoideas o reumáticas, especialmente artritis, tal como artritis reumatoide, u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o post-trasplante, endometriosis, y especialmente enfermedades neoplásicas, por ejemplo los así llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

20 En el centro de la red de regulación del crecimiento y diferenciación del sistema vascular y sus componentes durante el desarrollo embrionario, crecimiento normal y en un amplio número de enfermedades y anomalías patológicas, se encuentra el factor angiogénico conocido como "Factor de Crecimiento Endotelial Vascular" (VEGF), una glicoproteína de 46-KDa de enlace disulfuro, dimérica, junto con sus receptores celulares (ver Breier, G., et al., Trends in Cell Biology 6, 454-6 [1996]).

Los receptores del VEGF son tirosina quinasas del receptor del tipo transmembrana. Varios tipos del receptor del VEGF se conocen, por ejemplo VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3.

25 Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresa niveles altos de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis que el VEGF liberado por las células tumorales podría estimular el crecimiento de los apilares sanguíneos y la proliferación del endotelio del tumor de una manera paracrina y, por lo tanto, a través de la entrega mejorada de sangre, acelerar el crecimiento del tumor. La evidencia directa del papel del VEGF como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo*, ha sido obtenida de estudios en los cuales la actividad de VEGF fue inhibida por los anticuerpos.

La angiogénesis se considera como un prerrequisito absoluto para aquellos tumores que crecen más allá de un diámetro máximo de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, oxígeno y nutrientes se pueden suministrar a las células tumorales por difusión.

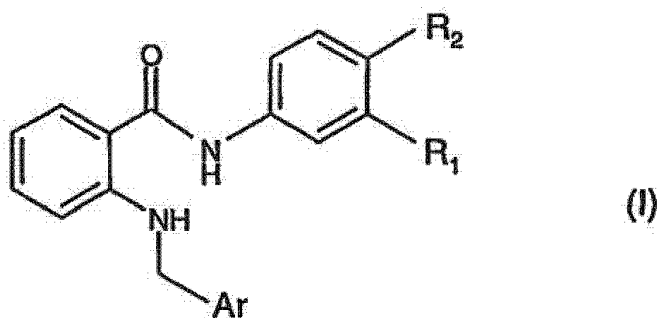
35 Los tres principales mecanismos juegan una parte importante en la actividad de los inhibidores de la angiogénesis contra los tumores: 1) inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores de reposo vascular, con el resultado que no hay crecimiento neto del tumor debido al balance que se logra entre la apoptosis y la proliferación; 2) prevención de la migración de las células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo para y de los tumores; y 3) inhibición de la proliferación celular endotelial, evitando, así el efecto estimulante del crecimiento de modo paracrino ejercido en el tejido circundante por las células endoteliales, que normalmente recubren los vasos.

En WO00/27820, se describen los compuestos que pertenecen a la clase de amidas del ácido antranílico, compuestos que se reportan para inhibir la actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, del crecimiento de tumores y proliferación celular dependiente del VEGF.

45 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora, que los derivados de amida de ácido antranílico de acuerdo con la invención, descrita a continuación, tienen ventajosas propiedades farmacológicas e inhiben, por ejemplo, la actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, del crecimiento de tumores y de la proliferación celular dependiente del VEGF.

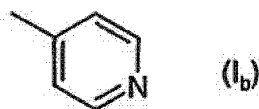
50 Los derivados de amida de ácido antranílico, de acuerdo con la invención son apropiados, por ejemplo, para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades, especialmente para las enfermedades en el tratamiento y también para la prevención de los cuales, una inhibición de la angiogénesis y/o de la tirosina quinasa del receptor del VEGF muestra efectos benéficos.

La invención se refiere a amidas del ácido antranílico de fórmula I,



en donde

Ar se representa por el N-óxido de la subfórmula Ib,



5

y

R₁ representa trifluorometil, y

R₂ representa bromo, propilo, propenilo, o propinilo, o

un tautómero de estos,

10 o una sal de dicha amida de ácido antranílico, o su tautómero.

Los términos generales utilizados anteriormente y en lo sucesivo preferiblemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

15 El prefijo "inferior" indica un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión tanto lineales como ramificados con una o varias ramificaciones,

Donde la forma plural se utiliza para los compuestos, sales, y similares, esta también se entiende como un compuesto solo, sal, o similares.

20 Cualquiera de los átomos de carbono asimétricos (por ejemplo en compuestos de fórmula I, en donde R₉ es un alquilo inferior), puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los compuestos además pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros de enantiómero puro.

La invención también se relaciona con tautómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la invención.

En la modalidad preferida, el alquilo tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y es especialmente un alquilo inferior.

25 El alquilo inferior es preferiblemente un alquilo a partir de e incluyendo 1, hasta e incluyendo 7, preferiblemente a partir de e incluyendo 1 a e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terbutilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

El término "perfluoro alquilo inferior", como se utiliza en este documento significa un radical alquilo inferior en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor.

Halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de acuerdo con la invención con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos apropiados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres se emplean (en su caso en la forma de preparaciones farmacéuticas), y estos son, por lo tanto, preferidos.

En vista de la estrecha relación entre los novedosos compuestos en la forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los novedosos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres anteriores y de ahora en adelante se debe entender que también hace referencia a las sales correspondientes, como apropiadas y oportunas.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describe y en lo sucesivo.

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF se puede demostrar de la siguiente manera:

La prueba de la actividad contra la tirosina quinasa del receptor del VEGF. La prueba se lleva a cabo utilizando Flt-1 tirosina quinasa del receptor del VEGF. El procedimiento detallado es de la siguiente manera: 30 µl de solución de quinasa (10 ng del dominio quinasa de Flt-1, Shibuya et al., Oncogenes 5, 519-24 [1990]) en Tris•HCl 20 mM pH 7,5, dicloruro de manganeso 3 mM (MnCl₂), cloruro de magnesio 3 mM (MgCl₂), vanadato de sodio 10 µM, 0.25 mg/ml de polietilenoglicol (PEG) 20000, ditioneitol 1mM y 3 µg/µl de poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Switzerland), 8 µM [³³P]-ATP (0.2 µCi), 1% de dimetil sulfóxido, y 0 a 100 µM del compuesto que se prueba, se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción, luego se termina por la adición de 10 µl de etilenodiaminatetraacetato (EDTA) 0.25 M pH 7. Utilizando un dispensador multicanal (LAB SYSTEMS, USA), una alícuota de 20 µl se aplica a una membrana de PVDF (= polivinil difluoruro) Immobilon P (Millipore, USA), a través de un filtro manifold de microtitulación Millipore y se conectó al vacío. Después de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava 4 veces sucesivamente en un baño que contiene 0.5% de ácido fosfórico (H₃PO₄) y una vez con etanol, se incubaba durante 10 minutos cada vez mientras se agita, luego se monta en un Manifold TopCount de Hewlett Packard y la radioactividad se midió después de la adición de 10 µl de Microacint® (contador de centelleo-β líquido). Los valores de IC₅₀ se determinaron por un análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en tres concentraciones (como regla 0.01, 0.1, y 1 µmol). Los valores de IC₅₀ que se pueden encontrar con los compuestos de acuerdo con la invención están en el rango de 0.001 a 1 µM, preferiblemente en el rango de 0.001 a 0.1 µM.

La eficacia antitumor de los compuestos de la invención se puede demostrar *in vivo* de la siguiente manera:

La actividad *in vivo* en el modelo de xenotrasplante en ratón inmunológicamente deficiente: ratones hembras inmunológicamente deficientes BALB/c (8-12 semanas de edad), Novartis Animal Farm, Sisseln, Switzerland) se mantuvieron bajo condiciones estériles con agua y alimento a voluntad. Los tumores se inducen ya sea por inyección subcutánea de células tumorales en los ratones (por ejemplo, línea celular de carcinoma de próstata Du 145 (ATCC No. HTB 81; ver Cancer Research 37, 4049-58 (1978)) o por implantación de fragmentos de tumor (aproximadamente 25 mg) por vía subcutánea en el flanco izquierdo de ratones utilizando una jeringa trocar de calibre 13 bajo anestesia Foreno® (Abbott, Switzerland). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia tan pronto como el tumor ha alcanzado un volumen medio de 100 mm³. El crecimiento del tumor se midió dos a tres veces una semana y 24 horas después del último tratamiento determinando la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes del tumor se calcularon de acuerdo con los métodos publicados (ver Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). La eficacia antitumor se determina como el aumento medio en el volumen del tumor de los animales tratados dividido por el aumento medio en el volumen del tumor de los animales sin tratar (controles) y, después la multiplicación por 100, se expresa como % T/C. La regresión del tumor (dada en %) se presenta como el volumen

medio más pequeño del tumor en relación con el volumen medio del tumor en el inicio del tratamiento. El compuesto de prueba se administra diariamente por sonda.

Como una alternativa otras líneas celulares también se pueden utilizar de la misma manera, por ejemplo:

- 5 - la línea celular de adenocarcinoma de mama MCF-7 (ATCC No. HTB 22; ver también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);
- la línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; ver también In Vitro 14, 911-15 [1978]);
- la línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 231 (ATCC No. HTB 26; ver también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);
- 10 - la línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; ver también Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- la línea celular de carcinoma de colon HCT 116 (ATCC No. CCL 247; ver también Cancer Res. 41, 1751-6 [1981]);
- la línea celular de carcinoma de próstata DU145 DU 145 (ATCC No. HTB 81; ver también Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); y
- 15 - la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 PC-3 (ATCC No. CRL 1435; ver también Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

La inhibición de autofosforilación del receptor de KDR inducida por VEGF, se puede confirmar con otro experimento *in vitro* en células: células CHO transfectadas, que expresan permanentemente el receptor del VEGF humano (KDR), se siembran en el medio de cultivo completo (con 10% suero fetal bovino = FCS) en placas de cultivo celular de 6 pozos y se incuban a 37°C bajo 5% de CO₂, hasta que muestran aproximadamente 80% de confluencia. Los compuestos que se prueban, luego se diluyen en medio de cultivo (sin FCS, con 0.1% de albúmina de suero de bovino) y se adicionaron a las células. (Los controles comprenden medio sin compuestos de prueba). Después de dos horas de incubación a 37°C, VEGF recombinante se adiciona; la concentración de VEGF final es 20 ng/ml). Después de otros cinco minutos de incubación a 37°C, las células se lavaron dos veces con PBS congelado (solución salina reguladora de fosfato) e inmediatamente se lisaron en 100 µl de solución reguladora de lisis por pozo. Los lisados luego se centrifugaron para eliminar el núcleo celular, y las concentraciones de proteínas de los sobrenadantes se determinaron utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Los lisados luego se pueden utilizar inmediatamente o, si es necesario, almacenar a -20°C.

Un ELISA de fase doble se lleva a cabo para medir la fosforilación del receptor KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin) se inmoviliza sobre placas negras para ELISA (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). Las placas luego se lavan y los sitios de enlace de proteína libre remanente, se saturan con 1% de BSA en PBS. Los lisados celulares (20 µg de proteína por pozo), a continuación se incuban en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). Las placas se lavaron otra vez y el enlace del anticuerpo antifosfotirosina para el receptor fosforilado capturado, luego se demuestra utilizando un sustrato AP luminiscente (CDP-Star, fácil de utilizar, con Emerald II; TROPIC). La luminiscencia se midió en un Contador de Centelleo de Microplacas Top Count Packard (Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y aquella del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF (= 100 %). La actividad de las sustancias probadas se calcula como % de inhibición de la fosforilación del receptor KDR inducida por VEGF, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como la ED₅₀ (dosis efectiva para un 50% de inhibición).

Un compuesto de acuerdo con la invención inhibe en diferentes grados también otras tirosinas quinasas involucradas en la transducción de señales que se median por factores tróficos, por ejemplo quinasas a partir de la familia Src, especialmente quinasa c-Src, Lck, y Fyn; también las quinasas de la familia EGF, por ejemplo, c-erbB2 quinasa (HER-2), c-erbB3 quinasa, c-erbB4 quinasa; receptor de quinasa del factor de crecimiento como la insulina (IGF-1 quinasa), especialmente miembros de la familia del receptor de la tirosina quinasa de PDGF, tal como receptor quinasa del PDGF, receptor quinasa de GSF-1, receptor quinasa Kit y receptor quinasa de VEGF; y también serina/treonina quinasas, todas de las cuales juegan un papel en la regulación del crecimiento y transformación en células de mamífero, incluyendo las células humanas.

50 Sobre la base de estos estudios, un compuesto de acuerdo con la invención muestra la eficacia terapéutica especialmente contra los trastornos dependientes en la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas.

La utilidad de un compuesto de acuerdo con la invención en el tratamiento de artritis como un ejemplo de una enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria se puede demostrar de la siguiente manera:

El modelo de artritis por adyuvante en rata, bien conocido (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) se utiliza para probar la actividad anti-artrítica de los compuestos de acuerdo con la invención, o las sales de estos. La Artritis por adyuvante se puede tratar utilizando dos diferentes cronogramas de dosificación: ya sea (i) tiempo de inicio de inmunización con adyuvante (dosificación profiláctica); o a partir del día 15 cuando la respuesta artrítica ya está establecida (dosificación terapéutica). Preferiblemente un cronograma de dosificación terapéutica se utiliza. Por comparación, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, tal como 5-promo-2-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil] tiofeno o diclofenaco, se administra en un grupo separado.

En detalle, las ratas Wistar machos (5 animales por grupo, que pesan aproximadamente 200 g, proporcionados por Iffa Credo, France) se inyectan i.d. (vía intradérmica) en la base de la cola con 0.1 ml de aceite mineral que contiene 0.6 mg de *Mycobacterium tuberculosis* inactivado por calor, liofilizado. Las ratas se trataron con el compuesto de prueba (3,10 o 30 mg/kg p.o. una vez por día), o vehículo (agua) a partir del día 15 al día 22 (cronograma de dosificación terapéutica). Al final del experimento, la inflamación de las articulaciones del tarso se midió por medio de un mico-calliper. El porcentaje de inhibición de la inflamación de la pata, se calcula en función de los animales artríticos tratados con vehículo (0% de inhibición) y animales normales tratados con vehículo (100 % de inhibición).

Sobre la base de estos estudios, un compuesto de acuerdo con la invención sorprendentemente es apropiado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (especialmente reumática o reumatoide).

Sobre la base de su eficacia como inhibidores de actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, los compuestos de acuerdo con la invención en primer lugar inhiben el crecimiento de los vasos sanguíneos y por lo tanto, por ejemplo, son efectivos contra un número de enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tales como hemangioma, trastornos proliferativos de la célula mesangial, tales como enfermedades renales aguda o crónica, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo del trasplante, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, trastornos fibróticos (por ejemplo cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónica, arterial o aterosclerosis post-trasplante, trastornos neurodegenerativos y especialmente enfermedades neoplásicas como leucemias, especialmente leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica, y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan c-kit, KDR o fit-1, y tumores sólidos, especialmente cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de célula pequeña), cáncer de la próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de acuerdo con la invención, inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente apropiado para prevenir la diseminación metastásica de tumores y del crecimiento de las micrometástasis.

Un compuesto de acuerdo con la invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, la posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos que se escalonan o se proporcionan independientemente el uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos. Un compuesto de acuerdo con la invención puede además o en adición ser administrado especialmente para terapia de tumor en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. Una terapia a largo plazo es igualmente posible como es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes con riesgo.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación, son especialmente uno o más compuestos antiproliferativos, citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la biosíntesis de la poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, especialmente de una proteína serina/treonina quinasa, tal como proteína quinasa C, o de una proteína tirosina quinasa, tal como el receptor tirosina quinasa del EGF, por ejemplo PKI166, el receptor tirosina quinasa del VEGF, por ejemplo PTK787, o el receptor tirosina quinasa del PDGF, por ejemplo STI571, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de la aromatasa, por ejemplo letrozol o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecan, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos sobre los microtúbulos, por ejemplo paclitaxel, discodermolida o una epotilona, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásicos, tales como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platino, tales como carboplatino o cisplatino, compuestos antiangiogénicos, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, por ejemplo AREDIA® o ZOMETA®, y trastuzumab. La estructura de los agentes activos, se identifica por los números de código, genéticos o marcas comerciales se pueden tomar a partir de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de las

bases de datos, por ejemplo Patentes internacionales (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de estos se incorpora en este documento por referencia.

Con los compuestos de acuerdo con la invención mencionados en lo sucesivo, las definiciones de los sustituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente, se pueden utilizar razonablemente, por ejemplo, para reemplazar más definiciones generales con definiciones más específicas o especialmente con las definiciones caracterizadas por ser preferidas.

Por otra parte, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en donde los radicales y símbolos tienen los significados según se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad.

Por otra parte, la invención describe un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica que responde a una inhibición de la actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde los radicales y símbolos tienen los significados, según se definen anteriormente, en una cantidad efectiva contra la citada enfermedad, a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Por otra parte, la invención describe un método para el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde los radicales y símbolos tienen los significados, según se define anteriormente, en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

La invención se relaciona con un compuesto de fórmula I, en donde

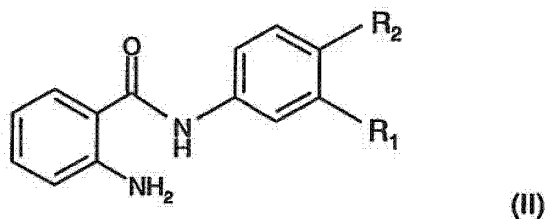
Ar se representa por el N-óxido de subfórmula I_b,

R₁ representa trifluorometil,

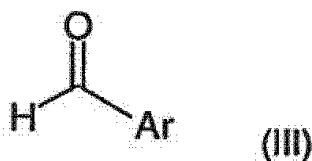
R₂ representa bromo, propilo, propenilo o propinilo.

La invención también se relaciona con los siguientes compuestos : N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida, y N-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida, y los tautómeros de estos, o una sal de dicho compuesto o su tautómero.

Un compuesto de la invención, se puede preparar por los procesos que, aunque no se aplican hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, se conocen *per se*, especialmente un proceso caracterizado en que para la síntesis de un compuesto de la fórmula I en donde R₂ representa bromo y los restantes símbolos R₁ y Ar son como se definen anteriormente para un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula II



en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto carbonilo de la fórmula III



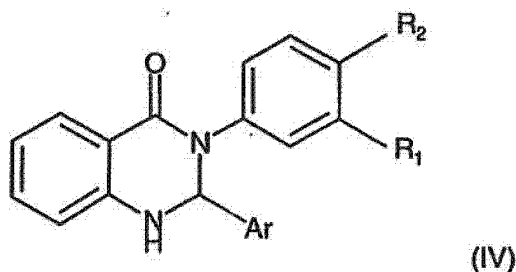
en donde Ar es como se define anteriormente para un compuesto de fórmula I, en la presencia de un agente reductor,

en donde los compuestos iniciales de fórmula II y III, también pueden estar presentes con los grupos funcionales en su forma protegida, si es necesario, y/o en la forma de sales, a condición que un grupo que forma una sal, esté presente y la reacción en forma de sal sea posible;

en donde cualquiera de los grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I se elimina;

y, el compuesto obtenido se convierte en un compuesto de fórmula I, y si se desea un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal, o una sal obtenida de un compuesto de fórmula I, se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I, se separa en el isómero individual.

- 10 De manera alterna, un compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula III, en la presencia de un ácido, por ejemplo alcanfor-10-ácido sulfónico, en un solvente apropiado similar al tolueno o benceno a temperatura de reflujo entre aproximadamente 15 minutos y 6 horas proporcionando un compuesto bicíclico de fórmula IV,



- 15 en donde R_2 representa un hidrógeno o halógeno y los restantes símbolos R_1 y Ar son como se definen anteriormente para un compuesto de la fórmula I, compuesto bicíclico de fórmula IV, que además se puede hacer reaccionar en un solvente apropiado con trietilsilano y ácido trifluoroacético a una temperatura entre 60 °C y 90 °C por una duración entre 4 y 12 horas proporcionando un compuesto de fórmula I, en donde R_2 representa un hidrógeno o halógeno y los restantes símbolos R_1 y Ar son como se definen anteriormente para un compuesto de la fórmula I.

Descripción detallada de la alquilación reductiva:

En la descripción más detallada del proceso a continuación, R_1 , R_2 y Ar son como se definen para los compuestos de fórmula I, a menos que se indique de otra manera.

- 25 El compuesto carbonilo de la fórmula III, también puede estar presente en la forma de un derivado reactivo; sin embargo, el aldehído o cetona libre se prefiere.

Los derivados reactivos de los compuestos de fórmula III son, por ejemplo, los aductos bisulfito correspondientes o especialmente semiacetales, acetales, semiacetales o cetales de compuestos de fórmula III con alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores; o tioacetales o tiocetales de compuestos de fórmula III con mercaptanos, por ejemplo alcano sulfuros inferiores.

- 30 La alquilación reductiva preferiblemente se lleva a cabo con hidrogenación en la presencia de un catalizador, especialmente un catalizador de metal noble, tal como platino o especialmente paladio, que preferiblemente se une a un material portador, tal como carbón, o un catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney, a presión normal o a presiones entre 0.1 a 10 MegaPascuales (MPa), o con reducción por medio de hidruros complejos, tales como borohidruros, especialmente cianoborohidruros de metal alcalino, por ejemplo cianoborohidruro de sodio, en la presencia de un ácido apropiado, preferiblemente ácidos relativamente débiles, tales como ácidos alcanocarboxílicos inferiores, especialmente ácido acético, o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico; en solventes habituales, por ejemplo alcoholes, tales como metanol o etanol, o éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, en la presencia o ausencia de agua.

Grupos protectores

- 40 Si uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino, o mercapto, son o deben ser protegidos en un compuesto de fórmulas II o III, debido a que no toman parte en la reacción, estos son tales grupos como se utilizan

habitualmente en la síntesis de compuestos de péptidos, y también de cefalosporinas y penicilinas, también como derivados de ácido nucleico y azúcares.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deberían proteger los grupos funcionales en función, contra las reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se presentan fácilmente, i.e. sin reacciones secundarias no deseadas, para eliminar, por lo general por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, los grupos protectores que son apropiados con las reacciones mencionadas anteriormente y en lo sucesivo.

- 5 La protección de tales grupos funcionales por los citados grupos protectores, los grupos protectores por sí mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volumen 15/I, - Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate; Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

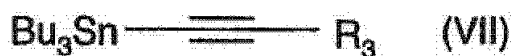
Etapas adicionales del proceso

- 20 Las sales de un compuesto de fórmula I, con un grupo que forma una sal se puede preparar de una manera conocida per se. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, por la tanto, se pueden obtener por el tratamiento con un ácido o con un apropiado reactivo de intercambio aniónico. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I), también se puede convertir en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto se puede hacer por calentamiento a una fusión, o por ejemplo por calentamiento como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 25 130 a 170°C, una molécula del ácido que se expulsa por la molécula de un compuesto de fórmula I.

Las sales por lo general se pueden convertir a compuestos libres, por ejemplo por tratamiento con apropiados agentes básicos, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, o hidróxidos de metal alcalino, por lo general carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

- 30 Una amida de ácido antranílico de fórmula I, en donde R₂ representa un halógeno, preferiblemente bromo, además se puede hacer reaccionar de acuerdo con el siguiente proceso.

Una amida de ácido antranílico de fórmula I, en donde R₂ representa un halógeno se disuelve en un apropiado solvente aromático como el benceno, tolueno o xileno y se hace reaccionar con un estannano de fórmula VII,



- 35 en donde R₃ es un metilo, en la presencia de un apropiado catalizador, preferiblemente tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0), a una temperatura entre 90 °C y 150 °C, preferiblemente bajo una atmósfera de argón, entre 12 y 36 horas en un apropiado solvente aromático como benceno, tolueno o xileno.

Lo obtenido de la fórmula I, en donde R₂ representa el radical alquinilo -C≡C-R₃, puede ser transformado en un correspondiente radical alquenilo o alquilo mediante las reacciones conocidas en el oficio.

- 40 Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, en donde R₂ representa el radical alquinilo -C≡C-R₃ se puede hidrogenar en metanol a presión atmosférica sobre níquel Raney a una temperatura entre 15 °C y 30°C, para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde R₂ representa un propenilo. Dicho compuesto resultante de fórmula I, en donde R₂ representa un propenilo, además se puede hidrogenar en metanol a presión atmosférica sobre 5% de platino en carbón a una temperatura entre 15°C y 30 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde R₂ representa un propilo.

Abreviaturas:

DMF dimetilformamida

EtOAc acetato de etilo

MS Espectro de masas

RT temperatura ambiente

TLC cromatograma de capa fina

- 5 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance. Las temperaturas se midieron en grados centígrados (°C). A menos que se indique de otra manera, las reacciones se realizan a temperatura ambiente.

EJEMPLOS y Ejemplos Referencia

10 **Ejemplo Referencia 1: 2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reivindicado)**

Se adiciona cianoborohidruro de sodio (8.80 g de 95%, 133 mmol) en porciones durante 30 minutos a una mezcla en agitación de ácido acético (3.8 mL), 6-metoxi-3--piridinacarboxaldehído (Fluka, Buchs, Switzerland; 7.80 g, 57 mmol) y 2-amino-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-benzamida (etapa 1.2; 13.65 g, 38 mmol) en metanol (380 mL) a 25°C. La mezcla se agita durante 16 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se trata con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 150 mL). Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran y el solvente se evapora bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyente 5% de EtOAc en diclorometano y se recristaliza a partir del éter dietílico – hexano, para proporcionar el compuesto de título como un sólido cristalino de color beige, m.p. 101-103°C.

20 **Etapas 1.1: 2-Nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida**

Una solución de 3-amino-6-bromobenzobifluoruro (Fluka, Buchs, Switzerland; 24.0 g, 100 mmol) en EtOAc (240 mL) se adiciona a una solución agitada acuosa de hidróxido de sodio (110 mL de 1 M) a temperatura ambiente. Estas soluciones agitadas, a continuación se tratan gota a gota durante 30 minutos con una solución de 2-nitrobenzoil cloruro (Fluka, Buchs, Switzerland; 14.5 mL, 110 mmol) en EtOAc (150 mL). Luego, la mezcla resultante se agita por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavan secuencialmente con ácido clorhídrico (2 x 100 mL de 2M), agua (2 x 100 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 100 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para producir el producto crudo, el cual se purifica por recristalización a partir de EtOAc-hexano, para proporcionar el compuesto de título como un sólido cristalino de color beige, m.p. 157 - 158°C.

Etapas 1.2: 2-Amino-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida

Una solución de 2-nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida (intermedio 1a; 32 g, 82 mmol) en metanol (1000 mL), se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel Raney (6 g) a 21°C. La cantidad calculada de hidrógeno se absorbe después de 7 horas. La mezcla se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para producir el producto crudo el cual se purifica por recristalización a partir de éter dietílico-hexano, para proporcionar el compuesto de título como un sólido cristalino incoloro, m.p. 142-144°C.

Ejemplo Referencia 2: 2-[4-Piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reivindicado)

El compuesto de título se prepara, mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, utilizando el intermedio de la etapa 1.2 y 4-piridinacarboxaldehído; m.p. 123 - 124°C.

40 **Ejemplo Referencia 3: 2-[4-Piridinilmetil]amino-N-(4-bromofenil)benzamida (no reivindicado)**

El compuesto de título se prepara, mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, utilizando el intermedio de la etapa 3.2 y 4-piridinacarboxaldehído; m.p. 136 - 137°C.

Etapas 3.1: 2-Nitro-N-(4-bromofenil)benzamida

El compuesto de título se prepara análogamente a la etapa 1.1, utilizando 4-bromoanilina (Fluka, Buchs, Switzerland); m.p. 202 - 205°C.

Etapla 3.2: 2-Amino-N-(4-bromofenil)benzamida

El compuesto de título se prepara análogamente a la etapa 1.2, utilizando 2-nitro-N-(4-bromofenil)benzamida (etapa 3.1); m.p. 139 - 144°C.

Ejemplo Referencia 4: 2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (no reivindicado)

El compuesto de título se prepara, mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 1, utilizando el intermedio de la etapa 4.2 y 3-formil-N-metil-benzamida (preparado de acuerdo con el método descrito en WO 98/14449); m.p. 166 - 167°C.

Etapla 4.1: 2-Nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto de título se prepara análogamente a la etapa 1.1, utilizando 3-(trifluorometil)-bencenamina (Aldrich, Buchs, Switzerland); m.p. 134 - 135°C.

Etapla 4.2: 2-Amino-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto de título se prepara análogamente a la etapa 1.2, utilizando 2-nitro-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida (etapa 2.1); m.p. 132 - 133°C.

Ejemplo Referencia 5: 2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reivindicado)

Una solución agitada de 2-[[6-methoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida (Ejemplo 1; 3.98 g, 8.3 mmol) en tolueno seco (200 mL) se purga con argón durante 20 minutos a 25°C. Luego se adicionan tributil-1 -propinilestannano (4.1 g de 80%, 9.96 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (260 mg) y la mezcla resultante se calienta a 100°C, durante 17 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla luego se enfría, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio (85 mL de 0.1 M) y se purga con aire durante 2 horas. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica se lava secuencialmente con agua (2 x 40 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 40 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para producir el producto crudo, el cual se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel, eluyente 33% de EtOAc en hexano y se recrystaliza a partir de éter dietílico-hexano, para proporcionar el compuesto de título como un sólido cristalino de color amarillo pálido; m.p. 123 - 124°C.

Ejemplo Referencia 6: 2-[4-Piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propilo)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (no reivindicado)

El compuesto de título se prepara, mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 5, utilizando 2-[4-piridinilmetil] amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 2); m.p. 165 - 166°C.

Ejemplo Referencia 7: 2-[4-Piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida (no reivindicado)

El compuesto de título se prepara, mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 5, utilizando 2-[4-piridinilmetil] amino-N-[4-bromofenil]benzamida (Ejemplo 3); m.p. 147 - 155°C.

Ejemplo Referencia 8: Sal 2-[4-piridinilmetil] amino-N-[4-[(Z)-1-propenilo]-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida clorhidrato (no reivindicado)

Una solución de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 6; 0.13 g, 0.32 mmol) en metanol (6 mL), se hidrogena a presión atmosférica sobre níquel Raney (50 mg) a 22°C. La absorción del hidrógeno se logra después de 7 horas. La mezcla luego se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para producir el producto crudo el cual se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel, eluyente 50% de EtOAc en diclorometano para proporcionar el producto como un aceite. El aceite se disuelve en etanol, se acidifica con una solución de cloruro de hidrógeno en EtOAc (2 M) y se diluye con éter dietílico. El precipitado resultante se filtra completamente, se lava con éter dietílico, se seca y se purifica por recrystalización a partir de éter dietílico - etanol, para proporcionar el compuesto de título como un sólido de color beige.

Ejemplo Referencia 9: 2-[4-Piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propilo)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reivindicado)

Una solución de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenilo]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 8; 0.80 g, 1.75 mmol) en metanol (25 mL), se hidrogena a presión atmosférica sobre 5% de platino en carbón (0.2 g) a 22°C. La cantidad calculada de hidrógeno se absorbe después de 12 horas. La mezcla luego se filtra y el solvente se

evapora bajo presión reducida, para producir el producto crudo, el cual se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel, eluyente 20% de diclorometano en EtOAc y se recrystaliza a partir de éter dietílico–hexano, para proporcionar el compuesto de título como un sólido cristalino incoloro; m.p. 134 - 135°C.

Ejemplo 10: N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida

- 5 Bajo una atmósfera de N₂, 0.50 g (1.2 mMol) de rac. 3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona se suspenden en 8 ml de 1,2-dicloroetano congelado. A continuación, se adicionan 0.47 ml (3.0 mMol) de trietilsilano, después de 5 min por 0.56 ml (7.2 mMol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 7 h a 80°C, se enfría a RT y se diluye con 100 ml de EtOAc. A continuación la solución se lava dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas acuosas se extraen 2 veces con EtOAc, la fases orgánicas se secan (Na₂SO₄) y se concentran parcialmente con vacío hasta que el producto cristaliza. La filtración y lavado con EtOAc proporciona el compuesto de título; m.p. 213-214°C. El producto adicional se puede obtener a partir del filtrado por cromatografía de columna (SiO₂; EtOAc/MeOH 8:2).

Etapas 10.1: rac. 3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona

- 15 Una suspensión de 10.04 g (31.9 mMol) de 2-amino-N-[4-cloro-3-trifluorometil]fenil]-benzamida (ver preparación WO 00/27820; intermedio 2f) en 80 ml de tolueno se prepara en un recipiente con un equipo de separación de agua. Se adicionan 3.93 g (31.9 mMol) de 1-oxi-piridina-4-carbaldehído y 23 mg de alcanfor-10-ácido sulfónico. La mezcla se calienta hasta 120°C, durante 1 h. Después del enfriamiento a RT, la mezcla de reacción se filtra y el residuo obtenido se lava con tolueno y éter dietílico, produciendo el compuesto de título; m.p. 261-262°C.

Ejemplo 11: N-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida

- 20 Bajo una atmósfera de N₂, 1.50 g (3.7 mMol) de rac. 3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona, se suspenden en 25 ml de diclorometano congelado. A continuación 0.83 ml (5.2 mMol) de trietilsilano se adicionan, seguido por 1.79 ml (23 mMol) de ácido trifluoroacético. La solución resultante se agita durante 72 h a RT, luego otros 0.42 ml de trietilsilano se adicionan. Después de 138 h totales a RT, la solución se diluye con 300 ml de EtOAc y 300 ml de solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa completamente y se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El residuo se disuelve en metanol, se adiciona SiO₂ y la mezcla se concentra. El polvo resultante se coloca sobre una columna cromatográfica (SiO₂). La elución con acetona/EtOH 3:1 proporciona el compuesto de título; m.p. 182-184 °C.

Etapas 11.1: rac. 3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-2,3-dihidro-1 H-quinazolin-4-ona

- 30 La condensación de 2.42 g (8.1 mmol) de 2-amino-N-[4-fluoro-3-trifluorometil]fenil]-benzamida (ver preparación en WO 00/27820; intermedio 2h) y 980 mg (7.96 mmol) de 1-oxi-piridina-4-carbaldehído en 20 ml de tolueno y 5 mg de alcanfor-10-sulfónico análogamente a la Etapa 10.1, proporciona el compuesto de título; m.p. 257-258 °C .

Ejemplo 12: Cápsulas blandas

- 35 5000 cápsulas de gelatina blanda, que comprende cada una como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I, mencionados en los Ejemplos precedentes, se preparan de la siguiente manera:

Composición

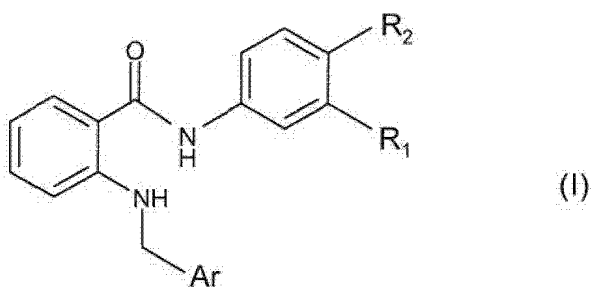
Ingrediente activo 250 g

Lauroglicol 2 litros

- 40 Proceso de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (propileno glicol laurato, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) y se molieron en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. 0.419 g porciones de la mezcla luego se introducen en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina de llenado de cápsulas.

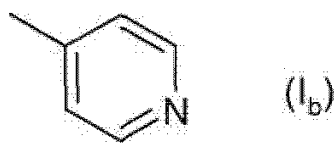
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una amida de ácido antranílico de fórmula I,



en donde

Ar se representa por el N-óxido de la subfórmula I_b,



10

y

R₁ representa trifluorometil, y

R₂ representa bromo, propilo, propenilo o propinilo,

o un tautómero de estos,

- 15 o una sal de dicha amida de ácido antranílico o su tautómero.

2. Una amida de ácido antranílico seleccionado de

N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida, y

N-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-benzamida,

o una sal de dicha amida de ácido antranílico, o su tautómero.

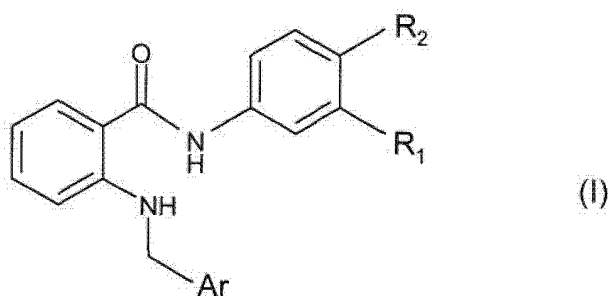
- 20 3. Un ácido antranílico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para utilizar en un método para el tratamiento del organismo humano o animal.

4. Uso de una amida de ácido antranílico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

5 5. Uso de una amida de ácido antranílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad.

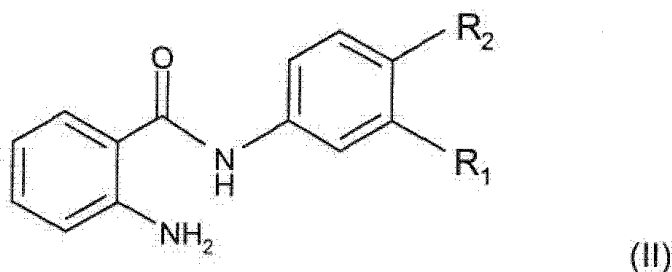
6. Una preparación farmacéutica que comprende una amida de ácido antranílico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o un hidrato o solvato de estos, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 7. Un proceso para la preparación de una amida de ácido antranílico de fórmula I

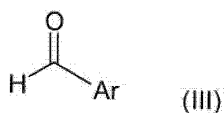


en donde R_2 , R_1 y Ar son como se definen en la reivindicación 1,

en donde un compuesto de la fórmula II



15 en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto carbonilo de la fórmula III



en donde Ar se representa por la subfórmula Ib, como se define en la reivindicación 1, en la presencia de un agente reductor,

20 en donde, los compuestos iniciales de fórmula II y III también pueden estar presentes con los grupos funcionales en su forma protegida, si es necesario, y/o en la forma de sales, a condición que un grupo que forma una sal esté presente y la reacción en forma de sal sea posible;

en donde cualquiera de los grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I se elimina;

y, el compuesto obtenido se convierte en un compuesto de fórmula I, y, si así se desea, un compuesto libre de fórmula I, se convierte en una sal, o una sal obtenida de un compuesto de fórmula I, se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I, se separa en los isómeros individuales.

5

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

10 Documentos de patentes citadas en la descripción

- WO 0027820 A [0008] [0080] [0082]
- WO 9814449 A [0071]

Literatura no-patente citada en la descripción

- Breier, G. et al. *Trends in Cell Biology*, 1996, vol. 6, 454-6 [0003]
- 15 • Shibuya et al. *Oncogens*, 1990, vol. 5, 519-24 [0026]
- *Cancer Research*, 1978, vol. 37, 4049-58 [0028]
- Evans et al. *Brit. J. Cancer*, 1982, vol. 45, 466-8 [0028]
- Bethesda. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1973, vol. 51, 1409-16 [0029]
- *In Vitro*, 1978, vol. 14, 911-15 [0029]
- 20 • *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, vol. 53, 661-74 [0029]
- *Cancer Res.*, 1978, vol. 38, 1345-55 [0029]
- *Cancer Res.*, 1981, vol. 41, 1751-6 [0029]
- *Cancer Res.*, 1978, vol. 37, 4049-58 [0029]
- *Cancer Res.*, 1980, vol. 40, 524-34 [0029]
- 25 • Pearson. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1956, vol. 91, 95-101 [0035]
- J. F. W. McOmie. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press, 1973 [0055]
- T. W. Greene. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, 1981 [0055]
- The Peptides. Academic Press, 1981, vol. 3 [0055]
- Houben Weyl. *Methoden der organischen Chemie*. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15 [0055]
- 30 • H.-D. Jakubke ; H. Jescheit. *Aminosäuren, Peptide, Proteine*. Verlag Chemie, Weinheim, 1982 [0055]
- Jochen Lehmann. *Chemie der Kohlenhydrate; Monosaccharide und Derivate*. Georg Thieme Verlag, 1974 [0055]