



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 283**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02787595 .4**
96 Fecha de presentación : **07.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1446382**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **Amidas de ácido antralínico y su uso como inhibidores de tirosina quisina receptora de VEGF.**

30 Prioridad: **08.11.2001 GB 0126902**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

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

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

ES 2 360 283 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 como inhibidores de tirosina quinasa receptora de VEGF

5 La invención se refiere a nuevos derivados de amida de ácido antranílico, a procedimientos para la preparación de los mismos, a la aplicación de los mismos en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal, al uso de los mismos – solos o en combinación con uno o más compuestos farmacéuticamente activos – para el tratamiento, especialmente, de una enfermedad neoplásica, tal como una enfermedad tumoral, de retinopatía y degeneración macular relacionada con la edad; a un método para el tratamiento de tal enfermedad en animales, especialmente en seres humanos, y al uso de tal compuesto – solo o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos – 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 Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desreglada, por ejemplo enfermedades provocadas por neovascularización ocular, tales 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 posterior a trasplante, endometriosis, y especialmente enfermedades neoplásicas, por ejemplo los llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

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

Los receptores del VEGF son tirosina quinasa receptoras transmembranas. Se conocen diversos tipos de receptor de VEGF, p. ej. VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3.

25 Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales podría estimular el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de un modo paracrino y, así, a través del aporte de sangre incrementado, acelerar el crecimiento del tumor. Se ha obtenido una evidencia directa del papel del VEGF como un factor de angiogénesis tumoral in vivo a partir de estudios en los que la actividad de VEGF era inhibida por anticuerpos.

30 La angiogénesis se considera un requisito previo absoluto para aquellos tumores que crecen más allá de un diámetro máximo de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, el oxígeno y los nutrientes pueden ser aportados a las células tumorales por difusión.

35 Tres mecanismos principales representan un papel importante en la actividad de los inhibidores de la angiogénesis contra tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente capilares, hacia tumores vasculares en reposo, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se alcanza entre la apoptosis y la proliferación; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando así el efecto paracrino estimulante del crecimiento ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos.

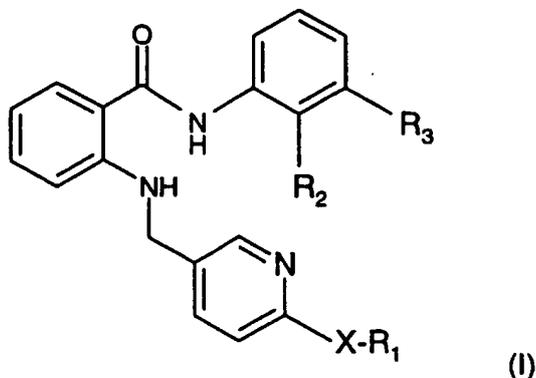
En WO00/27820 se describen compuestos pertenecientes a la clase de amidas de ácido antranílico, compuestos que se dice que inhiben la actividad de la tirosina quinasa receptora de VEGF, el crecimiento de tumores y la proliferación celular dependiente de VEGF.

45 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los derivados de amida de ácido antranílico de fórmula I, descritos posteriormente, tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben, por ejemplo, la actividad de la tirosina quinasa receptora de VEGF, el crecimiento de tumores y la proliferación celular dependiente de VEGF.

Los derivados de amida de ácido antranílico de fórmula I son adecuados, por ejemplo, para usarse en el tratamiento de enfermedades, especialmente para enfermedades en cuyo tratamiento y también para cuya

prevención una inhibición de la angiogénesis y/o de la tirosina quinasa receptora de VEGF muestra efectos beneficiosos.

La invención trata de amidas de ácido antranílico de fórmula I,



5 en la que

R₁ representa H o alquilo inferior,

R₂ representa H o alquilo inferior,

R₃ representa perfluoro-(alquilo inferior) y

X es O o S,

10 de N-óxidos y tautómeros de los mismos,

y de sales de tales amidas de ácido antranílico, sus N-óxidos y sus tautómeros.

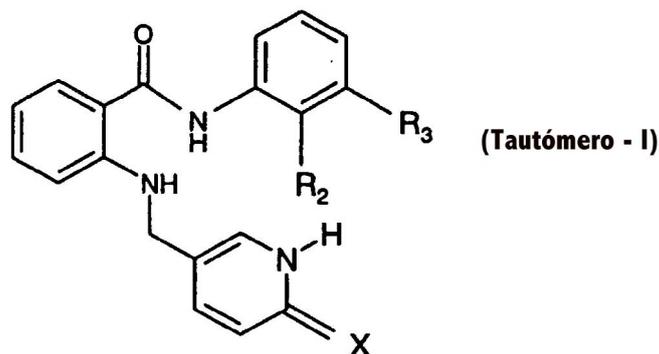
Preferiblemente, los términos generales usados anteriormente y posteriormente en la presente memoria tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

15 El sufijo "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 bien lineales o bien ramificados con ramificación simple o múltiple.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se considera que esto también significa un compuesto, sal o similar individual.

20 Cualesquiera átomos de carbono asimétricos (por ejemplo en compuestos de fórmula I, en la que R₃ es alquilo inferior) pueden estar presentes en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Así, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereoisómeros enantiómeramente puros.

25 La invención se refiere además a posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I. El término "tautómeros", según se usa en la presente memoria, se refiere en particular a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa H y X es O o S, compuestos que también existen en alguna extensión, si no totalmente, en la forma tautómera mostrada posteriormente (Tautómero - I), en la que los radicales y símbolos adicionales tienen el significado que se define en la presente memoria.



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

- 5 El alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

El término "perfluoro-(alquilo inferior)", según se usa en la presente memoria, significa un radical alquilo inferior en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúoro.

El halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

- 10 Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos e inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, 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 orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico.
- 15
- 20

- 25 Con propósitos de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable, en forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos se prefieren.

- 30 En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o la identificación de los nuevos compuestos, ha de entenderse que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente y posteriormente en la presente memoria también se refiere a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de fórmula I y los N-óxidos de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, según se describe anteriormente y posteriormente en la presente memoria.

- 35 La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa receptora de VEGF puede demostrarse como sigue:

- 40 Prueba para la actividad contra tirosina quinasa receptora de VEGF. La prueba se efectúa usando tirosina quinasa receptora de VEGF Flt-1. El procedimiento detallado es como sigue: 30 μ l de solución de quinasa (10 ng del dominio de quinasa de Flt-1, Shibuya et ál, Oncogene 5, 519-24 [1990]) en Tris•HCl 20 mM, pH 7,5, dicloruro de manganeso (MnCl₂) 3 mM, cloruro magnésico (MgCl₂) 3 mM, vanadato sódico 10 μ M, 0,25 mg/ml de polietilenglicol (PEG) 20000, ditiotreitól 1 mM y 3 μ g/ μ l de poli(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suiza), [³³P]-

ATP 8 μM (0,2 μCi), dimetilsulfóxido al 1%, y de 0 a 100 μM del compuesto que ha de probarse se incuban juntos durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se termina a continuación mediante la adición de 10 μl de etilendiaminotetraacetato 0,25 M (EDTA), pH 7. Usando un dispensador multicanal (LAB SYSTEMS, EE. UU. de A.), una parte alícuota de 20 μl se aplica a una membrana Immobilon P de PVDF (= poli(difluoruro de vinilo) (Millipore, EE. UU. de A.), a través de una tubería de filtración de microvaloración Millipore y se conecta a vacío. Después de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava 4 veces sucesivamente en un baño que contiene ácido fosfórico (H_3PO_4) al 0,5% y una vez con etanol, se incuba durante 10 minutos cada vez mientras se agita, a continuación se monta en una Hewlett Packard TopCount Manifold y la radiactividad se mide después de la adición de 10 μl de Microscint® (líquido contador de centelleo β). Los valores de IC_{50} se determinan mediante análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en tres concentraciones (como norma 0,01, 0,1 y 1 μmol). Los valores de IC_{50} que pueden encontrarse con compuestos de fórmula I están en el intervalo de 0,001 a 1 μM , preferiblemente en el intervalo de 0,001 a 0,1 μM .

La eficacia antitumoral de los compuestos de la invención pueden demostrarse in vivo como sigue:

Actividad in vivo en el modelo de xenotrasplante en ratones desnudos: ratones desnudos BALB/c hembra (8-12 semanas de edad), Novartis Animal Farm, Sisseln, Suiza) se mantienen bajo condiciones estériles con agua y pienso ad libitum. Se inducen tumores bien mediante inyección subcutánea de células tumorales en los ratones (por ejemplo, línea celular de carcinoma de próstata Du 145 (ATCC N° HTB 81; véase Cancer Research 37, 4049-58 (1978)) o bien al implantar fragmentos de tumor (aproximadamente 25 mg) subcutáneamente en el costado izquierdo de los ratones usando una aguja de trocar de calibre 13 bajo anestesia con Forene® (Abbott, Suiza). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia tan pronto como el tumor haya alcanzado un volumen medio de 100 mm^3 . El crecimiento del tumor se mide de dos a tres veces a la semana y 24 horas después del último tratamiento al determinar la longitud de dos ejes perpendiculares. Los volúmenes de los tumores se calculan de acuerdo con métodos publicados (véase Evans et ál., Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). La eficacia antitumoral se determina como el incremento medio en el volumen de los tumores de los animales tratados dividido por el incremento medio en el volumen de los tumores de los animales no tratados (controles) y, después de la multiplicación por 100, se expresa como T/C%. La regresión de los tumores (dada en %) se presenta como el volumen medio más pequeño de los tumores en relación con el volumen medio de los tumores al principio del tratamiento. El compuesto de prueba se administra diariamente mediante sonda.

Como alternativa, también pueden usarse del mismo modo otras líneas celulares, por ejemplo:

- la línea celular de adenocarcinoma de mama MCF-7 (ATCC N° HTB 22; véase además J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);
- la línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 468 (ATCC N° HTB 132; véase además In Vitro 14, 911-15 [1978]);
- la línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 231 (ATCC N° HTB 26; véase además J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);
- la línea celular de adenocarcinoma de colon Colo 205 (ATCC N° CCL 222; véase además Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);
- la línea celular de adenocarcinoma de colon HCT 116 (ATCC N° CCL 247; véase además Cancer Res. 41, 1751-6 [1981]);
- la línea celular de adenocarcinoma de próstata DU 145 (ATCC N° HTB 81; véase además Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); y
- la línea celular de adenocarcinoma de próstata PC-3 (ATCC N° CRL 1435; véase además Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

La inhibición de la autofosforilación del receptor de KDR inducida por VEGF puede confirmarse con un experimento in vitro adicional en células: células CHO transfectadas, que expresan permanentemente receptor de VEGF humano (KDR), se siembran en medio de cultivo completo (con suero de ternero fetal = FCS al 10%) en placas de cultivo celular de 6 pocillos y se incuban a 37°C bajo CO_2 al 5% hasta que muestran aproximadamente 80% de confluencia. Los compuestos que han de probarse se diluyen a continuación en medio de cultivo (sin FCS, con albúmina de suero bovino al 0,1%) y se añadieron a las células. (Los controles comprenden medio sin compuestos de prueba). Después de una incubación de dos horas a 37°C, se añade VEGF recombinante; la concentración de VEGF final es 20 ng/ml). Después de una incubación adicional de cinco minutos a 37°C, las células se lavan dos veces con PBS

(solución salina tamponada con fosfato) enfiada con hielo y se someten a lisis inmediatamente en 100 µl de tampón de lisis por pocillo. A continuación, los lisados se centrifugan para retirar los núcleos celulares, y se determinan las concentraciones de proteína de los sobrenadantes usando un ensayo de proteínas comercial (BIORAD). Los lisados pueden usarse inmediatamente o, si es necesario, almacenarse a -20°C.

- 5 Se lleva a cabo un ELISA tipo sándwich para medir la fosforilación del receptor de KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin) se inmoviliza sobre placas de ELISA negras (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). A continuación, las placas se lavan y los sitios de unión a proteína libres restantes se saturan con BSA al 1% en PBS. Los lisados celulares (20 µg de proteína por pocillo) se incuban a continuación en esas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). La (placas de lavan de nuevo y) unión del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra a continuación usando un sustrato de AP luminiscente (CDP-Star, listo para usar, con Emerald II; TROPIX). La luminiscencia se mide en un Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count). La diferencia entre la señal y el control positivo (estimulado con VEGF) y la del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del receptor de KDR inducida por VEGF (=100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como% de inhibición de la fosforilación del receptor de KDR inducida por VEGF, en donde la concentración de sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se define como la ED50 (dosis eficaz para 50% de inhibición).

Un compuesto de fórmula I o un N-óxido del mismo también inhibe hasta grados variables otras tirosina quinasas implicadas en la trasducción de señales que están mediadas por factores tróficos, por ejemplo quinasas de la familia de Src, especialmente quinasa c-Src, Lck y Fyn; también quinasas de la familia del EGF, por ejemplo, quinasa c-erbB2 (HER-2), quinasa c-erbB3, quinasa c-erbB4; quinasa receptora del factor de crecimiento similar a insulina (quinasa de IGF-1), especialmente miembros de la familia de tirosina quinasas receptoras de PDGF, tales como quinasa receptora de PDGF, quinasa receptora de CSF-1, quinasa receptora de Kit y quinasa receptora de VEGF; y también serina/treonina quinasas, todas las cuales representan un papel en la regulación del crecimiento y la transformación en células de mamífero, incluyendo células humanas.

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

La utilidad de un compuesto de la fórmula I en el tratamiento de la artritis como un ejemplo de una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide puede demostrarse como sigue:

Se usa el bien conocido modelo de artritis adyuvante en ratas (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) para probar la actividad antiartrítica de compuestos de la fórmula I, o sales de los mismos. La artritis adyuvante puede tratarse usando dos esquemas de dosificación diferentes: bien (i) tiempo de inicio de la inmunización con adyuvante (dosificación profiláctica); o bien desde el día 15 cuando la respuesta artrítica ya está establecida (dosificación terapéutica). Preferiblemente, se usa un esquema de dosificación terapéutica. Para comparación, un inhibidor de ciclooxigenasa-2, tal como 5-bromo-2-(4-fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]tiofeno o diclofenac, se administra en un grupo separado.

Con detalle, ratas Wistar macho (5 animales por grupo, que pesaban aproximadamente 200 g, suministradas por Iffa Credo, Francia) son inyectadas i.d. (intradérmicamente) en la base de la cola con 0,1 ml de aceite mineral que contiene 0,6 mg de *Mycobacterium tuberculosis* destruidas térmicamente liofilizadas. Las ratas se tratan con el compuesto de prueba (3, 10 o 30 mg/kg p.o. una vez al día) o vehículo (agua) desde el día 15 hasta el día 22 (esquema de dosificación terapéutica). Al final del experimento, la hinchazón de las articulaciones tarsales se mide por medio de un microcalibre. El porcentaje de inhibición de la hinchazón de las patas se calcula mediante referencia a animales artríticos tratados con vehículo (0% de inhibición) y animales normales tratados con vehículo (100% de inhibición).

Sobre la base de estos estudios, sorprendentemente, un compuesto de fórmula I es apropiado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (especialmente reumáticas o reumatoides).

Sobre la base de su eficacia como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa receptora de VEGF, los compuestos de la fórmula I inhiben principalmente el crecimiento de vasos sanguíneos y, así, por ejemplo, son eficaces contra un número en enfermedades asociadas con la angiogénesis desreglada, especialmente enfermedades provocadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de células mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, p. ej. nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplantes, o especialmente una enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma,

5 reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, trastornos fibróticos (p. ej. cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónica, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, trastornos neurodegenerativos y especialmente enfermedades neoplásicas como leucemias, especialmente leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica, y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan c-kit, KDR o flt-1, y tumores sólidos, especialmente cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón microcítico), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de fórmula I (o un N-óxido del mismo) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para prevenir la extensión metastática de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

10 Un compuesto de fórmula I puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, tomando la forma la posible terapia de combinación de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que se alternan o se administran independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos. Además o adicionalmente, un compuesto de fórmula I puede administrarse especialmente para terapia de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. Es igualmente posible una terapia a largo plazo, tal como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, según se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son una terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes de riesgo.

20 Agentes terapéuticos para una posible combinación son especialmente uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo, un agente quimioterapéutico o varios seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, un inhibidor de una proteína quinasa, especialmente de serina/treonina proteína quinasa, tal como proteína quinasa C, o de tirosina proteína quinasa, la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, una citoquina, un regulador del crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos para los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, otros compuestos antiangiogénicos, agonistas de gonadorelina, antiandrógenos, bisfosfonatos y trastuzumab.

30 Con los grupos de compuestos preferidos de fórmula I y N-óxidos de los mismos mencionados posteriormente en la presente memoria, pueden usarse razonablemente las definiciones de sustituyentes procedentes de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, para reemplazar definiciones más general por definiciones más específicas o especialmente por definiciones caracterizadas por ser preferidas.

35 Por otra parte, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, en la que los radicales y símbolos tienen los significados que se definen anteriormente, o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad.

40 Por otra parte, la invención se refiere a compuestos para el uso en un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica que corresponde a una inhibición de la actividad de tirosina quinasa receptora de VEGF, que comprende administrar un compuesto de fórmula I o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los radicales y símbolos tienen los significados que se definen anteriormente, en una cantidad eficaz contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

45 Por otra parte, la invención se refiere a compuestos para el uso en un método para el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad, que comprende administrar un compuesto de fórmula I o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los radicales y símbolos tienen los significados que se definen anteriormente, en una cantidad eficaz contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente que requiera tal tratamiento.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula I, en la que

R₁ representa H o alquilo inferior,

R₂ representa H o alquilo inferior,

R₃ representa trifluorometilo, y

50 X es O,

a un N-óxido o un tautómero del mismo,

y a una sal de tal compuesto, su N-óxido o su tautómero.

Preferiblemente, la invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula I, en la que

R₁ representa H o metilo,

R₂ representa H o metilo,

5 R₃ representa trifluorometilo, y

X es O,

a un tautómero del mismo,

y a una sal de tal compuesto o su tautómero.

Más específicamente, se da preferencia a los siguientes compuestos de fórmula I:

10 Sal de hidrocloreto de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida,

2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida,

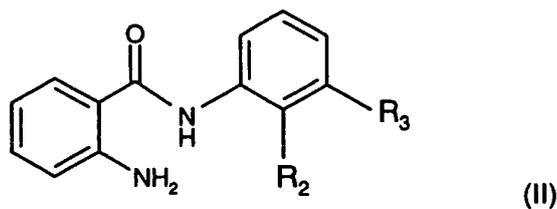
2-[[[(1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida y

2-[[[(1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil)metil]amino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida,

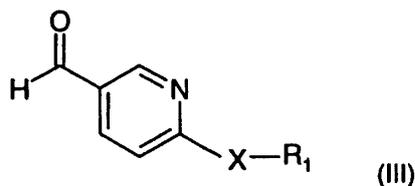
y los tautómeros de los mismos,

15 o una sal de tal compuesto o su tautómero.

Un compuesto de la invención puede prepararse mediante procedimientos que, aunque no se apliquen hasta ahora para los nuevos compuestos de la presente invención, se conocen de por sí, especialmente un procedimiento caracterizado porque, para la síntesis de un compuesto de la fórmula I en la que R₁ representa alquilo inferior y los símbolos restantes R₂ y R₃ son como se definen para un compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula II



20 en la que R₂ y R₃ son como se definen para un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto carbonílico de la fórmula III



25 en la que X representa O o S y R₁ es alquilo inferior, en presencia de un agente reductor, en donde los compuestos de partida de fórmula II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida, si es necesario y/o en forma de sales, con tal de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal; en donde cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I se retiran; y, si se desea así, compuesto de fórmula I obtenible se convierte en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido del mismo, un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de

fórmula I se convierte en el compuesto libre u otra sal y/o una mezcla de compuestos isómeros de fórmula I se separa en los isómeros individuales.

Descripción detallada de la alquilación reductiva:

5 En la descripción más detallada del procedimiento posterior, R₁, R₂, R₃ y X son como se definen para compuestos de fórmula I, a no ser que se indique otra cosa.

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

10 Derivados reactivos de los compuestos de fórmula III son, por ejemplo, aductos de 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(inferior)-sulfuros.

15 La alquilación reductiva se lleva a cabo preferiblemente con hidrogenación en presencia de un catalizador, especialmente un catalizador de metal noble, tal como platino o especialmente paladio, que preferiblemente está unido a un material portador, tal como carbono, o un catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney, a presión normal o a presiones de 0,1 a 10 megapascuales (MPa), o con reducción por medio de hidruros complejos, tales como borohidruros, especialmente cianoborohidruros de metales alcalinos, por ejemplo cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido adecuado, preferiblemente ácidos relativamente débiles, tales como ácidos alcano(inferior)-carboxílicos, especialmente ácido acético, o un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico; en disolventes habituales, por ejemplo alcoholes, tales como metanol o etanol, o éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, en presencia o ausencia de agua.

20

Grupos protectores

25 Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxí, amino o mercapto, han de protegerse o necesitan protegerse en un compuesto de fórmulas II o III, debido a que no deben tomar parte en la reacción, estos son grupos tales como los usados habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácido nucleico y azúcares.

30 Los grupos protectores pueden estar presentes ya en los precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la retirada, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y posteriormente en la presente memoria.

35 La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de retirada se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

40

Etapas adicionales del procedimiento

45 Sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de sal pueden prepararse de un modo conocido de por sí. Sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I pueden obtenerse así mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas ácidas (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I) también puede convertirse en una sal con una molécula ácida por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede realizarse al calentar hasta una masa fundida o, por ejemplo, al calentar como un sólido bajo un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula I.

50 Las sales pueden convertirse habitualmente en compuestos libres, p. ej. al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato potásico o hidróxido sódico.

Una amida de ácido antranílico de fórmula I en la que R_1 representa alquilo inferior y los restantes símbolos R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, obtenido mediante la reacción de los compuestos de fórmula II y fórmula III, puede hacerse reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento que proporciona una amida de ácido antranílico de fórmula I en la que R_1 representa H. La amida de ácido antranílico de fórmula I en la que R_1 representa alquilo inferior se trata con yoduro de trimetilsililo durante de aproximadamente 20 a 35 horas a una temperatura entre 45°C y 70°C en un disolvente adecuado, p. ej. un alcano halogenado, como cloroformo, opcionalmente seguido por tratamiento con metanol.

Condiciones generales de procedimiento

Todas las etapas del procedimiento descritas aquí pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo las mencionadas específicamente, en ausencia de o habitualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente tales que sean inertes para los reaccionantes usados y capaces de disolver estos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizadores, por ejemplo intercambiadores iónicos, típicamente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma H^+ , dependiendo del tipo de reacción y/o los reaccionantes, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo a de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, a de -20 a 40°C o en el punto de ebullición del disolvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando es apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón o nitrógeno.

Pueden estar presentes sales en todos los compuestos de partida y productos transitorios, si estos contienen grupos formadores de sales. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, con tal de que la reacción no se altere de ese modo.

Los disolventes de los que pueden seleccionarse aquellos que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen, por ejemplo, agua, ésteres, típicamente alcanos inferiores de alquilo inferior, p. ej. acetato de dietilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, p. ej. éter dietílico, o éteres cíclicos, p. ej. tetrahidrofurano, hidrocarburos líquidos aromáticos, típicamente benceno o tolueno, alcoholes, típicamente metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, típicamente acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, típicamente diclorometano, amidas de ácido, típicamente dimetilformamida, bases, típicamente bases nitrogenadas heterocíclicas, p. ej. piridina, ácidos carboxílicos, típicamente ácidos alcano(inferior)-carboxílicos, p. ej. ácido acético, anhídridos de ácido carboxílico, típicamente anhídridos de alcano(inferior)-ácido, p. ej. anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, típicamente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, p. ej. soluciones acuosas, a no ser que se indique otra cosa en la descripción del procedimiento. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el procesamiento, por ejemplo a través de cromatografía o distribución.

Los compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presente como solvatos).

En la realización preferida, un compuesto de fórmula I se prepara de acuerdo con o análogamente a los procedimientos y las etapas de procedimiento definidos en los Ejemplos.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; las gravedad de la afección que ha de tratarse; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección. Una precisión óptima para alcanzar la concentración de fármaco dentro del intervalo que dé eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco a zonas elegidas. Esto implica considerar la distribución, el equilibrio y la eliminación de un fármaco.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, especialmente una cantidad eficaz en el tratamiento de uno de los trastornos mencionados anteriormente, de una amida de ácido antranílico de fórmula I o un N-óxido o un tautómero de la misma junto con portadores farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Se usan para la administración oral especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. También es posible usar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en forma de composiciones parenteralmente administrables o en forma de

5 soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Las presentes composiciones farmacéuticas, que pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcladura, granulación, confección disolución o liofilización convencionales, y comprender aproximadamente de 1% a 95%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de ingrediente o ingredientes activos.

10 Por otra parte, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que comprende una dosis antitumoralmente eficaz de un compuesto de la fórmula I según se describe anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto junto con un portador farmacéutico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una amida de ácido antranílico de fórmula I o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal.

15 La presente invención se refiere al uso de una amida de ácido antranílico de fórmula I o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.

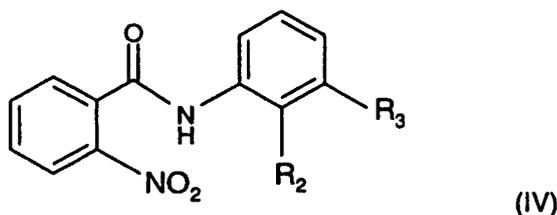
20 Además de esto, la presente invención muestra un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica que responde a una inhibición de la actividad de tirosina quinasa receptora de VEGF, que comprende administrar una amida de ácido antranílico de fórmula I o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero, en una cantidad eficaz contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera tal tratamiento.

Materiales de partida

25 Nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, son asimismo el objeto de esta invención. En la realización preferida, se usan tales materiales de partida y condiciones de reacción seleccionadas a fin de permitir que se obtengan los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de la fórmula III, IV y V son conocidos, están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse análogamente a o de acuerdo con métodos que son conocidos en la técnica.

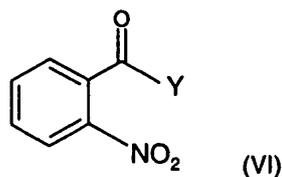
30 Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II puede prepararse mediante la reducción de un nitrocompuesto de la fórmula IV,



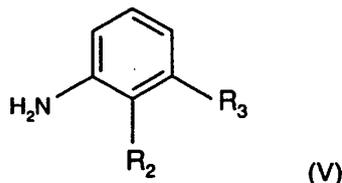
en la que R₂ y R₃ tienen los significados que se dan bajo la fórmula I.

35 La reducción tiene lugar preferiblemente en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cloruro de estaño(II) o hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, tal como níquel Raney (a continuación, preferiblemente, el hidrógeno se usa bajo presión, p. ej. entre 2 y 20 bar) o PtO₂, en un disolvente apropiado, p. ej. un alcohol, tal como metanol. La temperatura de reacción está preferiblemente entre 0 y 80°C, especialmente de 15 a 30 °C.

40 Un nitrocompuesto de la fórmula IV es accesible mediante la reacción de un derivado ácido activado de la fórmula VI,



en la que Y es halógeno u otro grupo de salida adecuado, que se hace reaccionar con una amina de la fórmula V,



5 en la que R₂ y R₃ son como se definen bajo la fórmula I, p. ej. en presencia de un agente de acoplamiento, tal como dicitohexilcarbodiimida, a una temperatura entre 0°C y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

Todos los materiales de partida restantes son conocidos, son capaces de prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos o están disponibles comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos como los descritos en los Ejemplos.

10 En la preparación de los materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción, si es necesario, deben protegerse. Grupos protectores preferidos, su introducción y su retirada se describen bajo "grupos protectores " o en los Ejemplos.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A no ser que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

15 Ejemplos

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

20 Cianoborohidruro sódico (8,80 g de 95%, 133 mmol) se añade en porciones durante 30 minutos a una mezcla agitada de ácido acético (3,8 ml), 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Fluka, Buchs, Suiza; 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 disolvente se evapora bajo presión reducida para dar un residuo que se trata con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo al 5% en diclorometano y se recristaliza en éter dietílico-hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino beis, p. f. 101-103°C.

Etapa 1.1: 2-Nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida

30 Una solución de 3-amino-6-bromobenzotrifluoruro (Fluka, Buchs, Suiza; 24,0 g, 100 mmol) en acetato de etilo (240 ml) se añade a una solución acuosa agitada de hidróxido sódico (110 ml de 1 M) a temperatura ambiente. Esta solución agitada se trata a continuación gota a gota durante 30 minutos con una solución de cloruro de 2-nitrobenzoílo (Fluka, Buchs, Suiza; 14,5 ml, 110 mmol) en acetato de etilo (150 ml). La mezcla resultante se agita a continuación durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con acetato de etilo (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 hidrogenocarbonato sódico (2 x 100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 100 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante recristalización en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino beis, p. f. 157 - 158°C.

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

5 Una solución de 2-nitro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)benzamida (producto intermedio 1 a; 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 recoge después de 7 horas. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante recristalización en éter dietílico-hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino incoloro, p. f. 142-144°C.

Ejemplo 2: Sal de hidrocloreto de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-(trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del epígrafe se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 al utilizar el producto intermedio de la etapa 2.2 y 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Fluka, Buchs, Suiza); p. f. 133 - 135°C.

10 Etapa 2.1: 2-Nitro-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del epígrafe se prepara análogamente a la etapa 1.1 al utilizar 3-(trifluorometil)-bencenammina (Aldrich, Buchs, Suiza); p. f. 134 - 135°C.

Etapa 2.2: 2-Amino-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida

15 El compuesto del epígrafe se prepara análogamente a la etapa 1.2 al utilizar 2-nitro-N-[(3-trifluorometil)fenil]benzamida (etapa 2.1); p. f. 132 - 133°C.

Ejemplo 3: 2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

El compuesto del epígrafe se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 al utilizar el producto intermedio de la etapa 3.2 y 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (Aldrich, Buchs, Suiza); p. f. 134 - 135°C.

Etapa 3.1: 2-Nitro-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

20 El compuesto del epígrafe se prepara análogamente a la etapa 1.1 al utilizar 2-metil-3-(trifluorometil)bencenammina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra); p. f. 188 - 189°C.

Etapa 3.2: 2-Amino-N-[2-metil-(3-trifluorometil)fenil]benzamida

El compuesto del epígrafe se prepara análogamente a la etapa 1.2 al utilizar 2-nitro-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (etapa 2.1); p. f. 128 - 129°C.

25 **Ejemplo de Referencia 4: 2-[[1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil]metil]amino-N-[4-propinil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (no reivindicado)**

30 Una mezcla de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida (etapa 4.1; 1,10 g, 2,5 mmol) y yoduro de trimetilsililo (Fluka, Buchs, Suiza; 1,0 ml, 7,5 mmol) en cloroformo (30 ml) se agita a 60°C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla enfriada se trata con metanol (2 ml) y se agita a temperatura normal durante 10 minutos. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con una solución acuosa de amoníaco (100 ml de 5%) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavan con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo, y se recristaliza en acetato de etilo-hexano calientes para dar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino incoloro; p. f. 208 - 212°C.

Etapa 4.1: 2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida

40 Una solución agitada de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida (Ejemplo de Referencia 1; 3,98 g, 8,3 mmol) en tolueno seco (200 ml) se purga con argón durante 20 minutos a 25°C. Se añaden a continuación tributil-1-propinilestannano (4,1 g de 80%, 9,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (260 mg) y la mezcla resultante se calienta a 100°C durante 17 horas bajo una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se enfría, se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico (85 ml de 0,1 M) y se purga con aire durante 2 horas. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se lava secuencialmente con agua (2 x 40 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 40 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo al 33% en hexano, y se recristaliza en éter dietílico-hexano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino amarillo claro; p. f. 123 - 124°C.

Ejemplo 5: 2-[[[1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil]metil]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida

El compuesto del epígrafe se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 4 al utilizar 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 2); p. f. 171 - 172°C.

Ejemplo 6: 2-[[[1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil]metil]amino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida

- 5 El compuesto del epígrafe se prepara mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 8 al utilizar 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ejemplo 3); p. f. 191 - 192°C.

Ejemplo 7: Cápsulas blandas

5000 cápsulas de gelatina blandas, 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 como sigue:

10 Composición

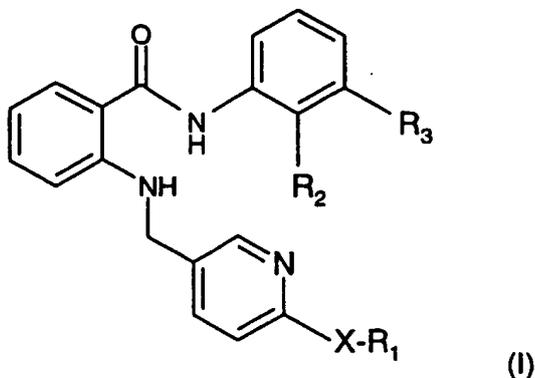
Ingrediente activo	250 g
Lauroilglicol	2 litros

Procedimiento de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A, Saint Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. Porciones de 0,419 g de la mezcla se introducen a continuación en cápsulas de gelatina blandas usando una máquina para rellenar cápsulas.

15

REIVINDICACIONES

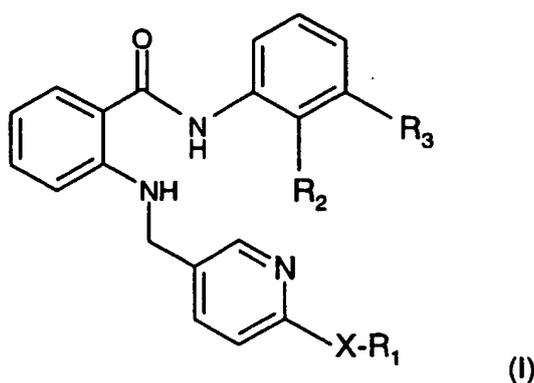
1. Una amida de ácido antranílico de fórmula I,



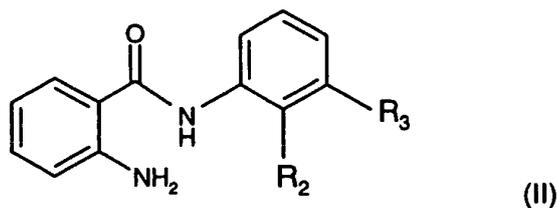
en la que

- 5 R_1 representa H o alquilo C_1-C_7 ,
 R_2 representa H o alquilo C_1-C_7 ,
 R_3 representa perfluoro-alquilo(C_1-C_7) y
 X es O o S,
 o un N-óxido o un tautómero de la misma,
- 10 o una sal de tal amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.
2. Una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 R_1 representa H o alquilo C_1-C_7 ,
 R_2 representa H o alquilo C_1-C_7 ,
 R_3 representa trifluorometilo y
- 15 X es O,
 o un N-óxido o un tautómero de la misma,
 o una sal de tal amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.
3. Una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 R_1 representa H o metilo,
- 20 R_2 representa H o metilo,
 R_3 representa trifluorometilo y
 X es O,
 o un tautómero de la misma,
 o una sal de tal amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.

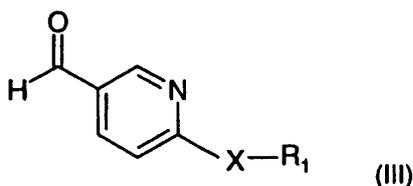
4. Una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionada de Sal de hidrocloreto de 2-[[6-metoxi-3-piridinil]metil]amino-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida, 2-[[6-Metoxi-3-piridinil]metil]amino-*N*-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]benzamida, 2-[[1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil]metil]amino-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida y
- 5 2-[[1,6-Dihidro-6-oxo-3-piridinil]metil]amino-*N*-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal de tal amida de ácido antranílico, su N-óxido o su tautómero.
5. Una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal.
- 10 6. Uso de una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad neoplásica.
7. Uso de una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad.
- 15 8. Amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para el uso en el tratamiento de la retinopatía o la degeneración macular relacionada con la edad.
- 20 9. Una preparación farmacéutica, que comprende una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o un N-óxido o un tautómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o un hidrato o solvato de la misma, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Un procedimiento para la preparación de una amida de ácido antranílico de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,



- 25 en la que R_1 representa alquilo inferior y los restantes símbolos R_2 y R_3 son como se definen en la reivindicación 1, en la que un compuesto de la fórmula II



en la que R_2 y R_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto carbonílico de la fórmula III



5 en la que X representa O o S y R_1 es alquilo inferior, en presencia de un agente reductor,

en la que los compuestos de partida de fórmula II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida, si es necesario, y/o en forma de sales, con tal de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

en la que se retiran cualesquiera grupos protectores es un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

10 y, si así se desea, un compuesto obtenible de fórmula I se convierte en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido del mismo, un compuesto libre de fórmula I se convierte en una sal, una sal obtenible de un compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isómeros de fórmula I se separa en los isómeros individuales.

15