



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 586**

51 Int. Cl.:
C07D 285/18 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818286 .4**
96 Fecha de presentación : **25.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963295**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Derivados de 3,6-dihidro-2-oxo-6H-(1,3,4)tiadizina.**

30 Prioridad: **21.11.2005 DE 10 2005 055 355**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Schadt, Oliver;**
Dorsch, Dieter;
Schultz, Melanie y
Blaukat, Andree

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

ES 2 367 586 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3, 6-dihidro-2-oxo-6h-(1,3,4)tiadiazina

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 El objeto de la presente invención surge de la necesidad de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.
- La presente invención se refiere a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas, principalmente de las tirosinquininas y/o serin/treoninquininas, desempeña n papel, además a composiciones farmacéuticas, que contienen estos compuestos, así como a la utilización de compuestos para el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasas.
- 10 La presente invención se refiere principalmente a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de Met-quinasa desempeñan un papel.
- Uno de los mecanismos principales por el cual tiene efecto la regulación celular es la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, que a su vez modulan las rutas bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteína representa un proceso mediante el cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta de la célula. Estas cascadas de transducción de señales son altamente reguladas y muchas veces se solapan, tal como se infiere de la presencia de muchas proteínas quinasas, como también de las fosfatasa. La fosforilación de proteínas sucede de manera preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por eso, las proteínas quinasas se clasificaron según su especificidad del lugar de fosforilación; es decir, de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso tan ampliamente propagado en las células y puesto que los fenotipos celulares se ven afectados en su mayor parte por la actividad de estas rutas, en la actualidad se supone que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades han de atribuirse, o bien a la activación divergente, o bien a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de las quinasas. Por consiguiente, la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad, han merecido considerable atención (véase artículo general: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).
- 15 20 25 El papel de la quinasa receptora de tirosina Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente de HGF (hepatocyte growth factor) se describe por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es adecuado potencialmente para combatir el cáncer.
- 30 Otro inhibidor de las quinasas Met para la terapia del cáncer se describe por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55. H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004) reportan sobre otro inhibidor de tirosina quinasas para combatir el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, es dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Más aún, allí se reporta que el HGF y Met contribuyen de manera considerable al proceso maligno de diferentes formas de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple.
- 35 Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosinquininas y/o serin/treoninquininas, principalmente de la Met-quinasa, es deseable y es un objeto de la presente invención.
- Se encontró que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas y se toleran bien.
- 40 En concreto, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-quinasa, a las composiciones que contienen estos compuestos, así como métodos para su utilización para el tratamiento de enfermedades y males condicionados por Met-quinasa, tales como angiogénesis, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arterosclerosis, enfermedades en los ojos tales como degeneración de la mácula condicionada por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas y del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, aquí también inestabilidad y permeabilidad y similares en el caso de mamíferos.
- 45 Los tumores sólidos, principalmente tumores que crecen rápidamente, pueden tratarse con inhibidores de Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y de pulmones, entre estos adenocarcinoma de pulmones y carcinoma de pulmones de células pequeñas.
- 50

La presente invención se orienta a procesos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para prevenir y/o tratar enfermedades en relación con actividad de met quinasa no regulada o perturbada. Principalmente, también pueden emplearse los compuestos de la fórmula I en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes de cáncer y/o pueden usarse para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes de cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de Met quinasa. Además, son adecuados principalmente para el uso en métodos de diagnóstico de enfermedades en relación con la actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada.

Puede mostrarse que los compuestos de la invención exhiben un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo de xenotransplante tumoral. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfo-proliferativa, para inhibir el rechazo del trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejido, etc. Los compuestos presentes son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratar" se usa como referencia tanto para impedir enfermedades como también para tratar males pre-existentes. La prevención de la proliferación se logra administrando los compuestos de la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo para evitar el crecimiento del tumor, evitar crecimiento metastático, disminuir restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, se utilizan los compuestos para tratar enfermedades persistentes mediante la estabilización o el mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluso ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, vacunos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, en cuyo caso éstos ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los humanos.

La susceptibilidad de una determinada célula frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera típica, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante un tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para ensayar in vitro, pueden usarse las células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células sobrevivientes después del tratamiento.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. De manera típica, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular en el tejido diana mientras que se mantiene la vitalidad del paciente. El tratamiento continúa en general hasta que se presenta una considerable reducción, por ejemplo de al menos cerca de 50 % de reducción de la carga celular y puede continuar hasta que esencialmente ya no se detecten células indeseadas en el organismo.

Para identificar una ruta de transducción de señales y para detectar interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos interactuantes para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar rutas de transducción de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida para el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas genéricos de ensayo para la determinación de la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo Histon (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la proteína mielina básica (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para identificar inhibidores de las quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de Scintillation-Proximity (proximidad-centelleo) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo de FlashPlate (placa de fognazo) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o un péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibitorio no es detectable una señal radioactiva, o es detectable pero reducida. Además son útiles las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, resuelta en tiempo) (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo no radioactivos ELISA usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas enfermedades asociadas con la desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las enfermedades de interés incluyen las siguientes afecciones pero no se restringen a éstas. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes males en los que está presentes la proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células de inflamación en la capa íntima de un vaso, dando lugar a circulación sanguínea restringida de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Entre las enfermedades vasculares de trasplante oclusivas de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de venas, restenosis de prótesis perianastomótica, restenosis después de angioplastia o colocación de stent, y similares.
- 10

ESTADO DE LA TÉCNICA

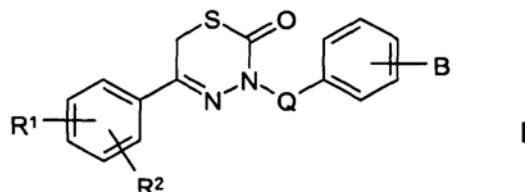
Otras tiadiazinonas se describen en DE10150517 y en WO03/037349. 4,5-Dihidropirazoles para combatir el cáncer se describen en WO 03/079973 A2.

- 15 Derivados de quinolina como inhibidores de Met-quinasa se divulgan en EP 1 411 046 A1.

Derivados de pirrol-indolina se conocen como inhibidores de Met-quinasa a partir de WO 02/096361 A2.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



- 20 donde

R¹ significa H, A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA, NAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA, CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA o CN,

R² significa H,

R¹ y R² también significan juntos metilendioxi,

- 25 B está ausente o significa NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCONA(CH₂)_nR³, NHCOCOO(CH₂)_nR³, OCONH(CH₂)_nR³, OCONA(CH₂)_nR³, NHCONH(CH₂)_nR³, NACONH(CH₂)_nR³, N(CH₂)_nR³, CONH(CH₂)_nR³, SO₂NH(CH₂)_nR³, SO₂NA(CH₂)_nR³, NHSO₂(CH₂)_nR³ o NASO₂(CH₂)_nR³,

Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

- 30 R³ significa R¹, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces por R⁴,

R⁴ significa A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, NO₂, NH₂, NHA, NAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA, CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA o CN,

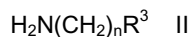
Het significa un heterociclo saturado, mono- o binuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por R⁴, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 35 A, A' cada uno, independientemente uno de otro, significan alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C,

c) difosgeno,

d) trifosgeno,

y de un compuesto de la fórmula II



5 Donde n y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) acilando o sulfonando un compuesto de la fórmula 1a

y/o

Transformando una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

10 Previamente y en lo sucesivo, los residuos R¹, R², Q y B tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, siempre que no se indique expresamente algo diferente.

A o A' significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C.

15 A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

20 Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquilalquilenos significa preferentemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

Het significa preferentemente un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o O el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

25 Het significa de manera particularmente preferida piperidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, piperazinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser sustituidos una o dos veces por A.

R¹ significa preferentemente Hal, OH o CN, principalmente Cl u OH, muy particularmente preferible 4-Cl.

B significa preferentemente NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCOO(CH₂)_nR³, NHCONH(CH₂)_nR³ o NHSO₂(CH₂)_nR³.

El residuo B está preferentemente en posición meta hacia Q.

30 Q significa preferentemente CH₂.

R³ significa preferentemente H, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o una, dos, tres o cuatro veces sustituidos por R⁴.

R³ significa de manera particularmente preferida H, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, pirrolidinilo, N-metil-pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, 3-(N,N-dietilamino)-propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, metilo, etilo o propilo.

35 R⁴ significa preferentemente OH, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino o dietilamino.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferida F o Cl.

Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes; es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto pueden tener lugar en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

- 5 Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos, indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a li, las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados en más detalle tienen el mismo significado indicado en la fórmula I; aunque,
- 10 en Ia, R¹ significa Hal, OH o CN;
 en Ib, R² significa H;
 en Ic, B significa NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCC(COC)(CH₂)_nR³, NHCONH(CH₂)_nR³ o NHSO₂(CH₂)_nR³;
 en Id, Q significa CH₂;
- 15 en Ie, R³ significa H, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces por R⁴;
 en If, R⁴ significa OH, NH₂, NHA o NAA';
 en Ig, A, A' significan respectivamente, independientemente uno de otro, alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro;
- 20 en Ih, Het significa un heterociclo mononuclear saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A;
 en Ii, R¹ significa Hal, OH o CN,
 R² significa H o Hal,
 B significa NHCOCONH(CH₂)_nR³, NHCOCOC(CH₂)_nR³, NHCONH(CH₂)_nR³ o NHSO₂(CH₂)_nR³,
 Q significa CH₂,
- 25 R³ significa H, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces por R⁴;
 R⁴ significa OH, NH₂, NHA o NAA',
 A, A', cada uno, independientes entre sí, significan alquilo, no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o cloro,
- 30 Het significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar una o dos veces sustituido por A,
 Hal significa F, Cl, Br o I,
 n significa 0, 1, 2 o 3;
- 35 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que puedan usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás según métodos convencionales conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar tales como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la Química Orgánica), Editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y más precisamente en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas

para las reacciones mencionadas. También puede hacerse uso aquí de variantes no mencionadas previamente en detalle pero convencionalmente conocidas.

Los compuestos de partida de las fórmulas 1a y II son generalmente conocidos. Si son nuevos, no obstante pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos.

- 5 Compuestos de la fórmula I, en los que B significa $\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 1a con un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo de

a) Cloroformiato de isopropilideno,

b) p-Nitrofenilcloroformiato,

c) Difosgeno,

- 10 d) Trifosgeno,

y de un compuesto de la fórmula II. La reacción se efectúa preferentemente como una reacción en un mismo reactor.

La reacción se efectúa generalmente en un solvente inerte.

- 15 El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -15° y 150° , normalmente entre -5° y 90° , de manera particularmente preferida entre 20° y 60°C .

- 20 Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; Alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter de glicol como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglicol); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefiere THF, diclorometano y/o DMF.
- 25

La reacción se efectúa generalmente en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino-térreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

- 30 Compuestos de la fórmula 1, en los que B significa $\text{NHCOCNH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ o $\text{NHCOCOO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$, pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 1a con un cloroformilformiato de alquilo, hidrolizando después el oxalaminato de alquilo y haciendo reaccionar el ácido oxalámico resultante con un compuesto de la fórmula II. En tal caso se forma in situ de manera conveniente un éster activado, por ejemplo adicionando HOBT (hidroxibenzotriazol) o N-hidroxisuccinimida. Residuos de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la Química Orgánica), Editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;). La reacción se efectúa en presencia de una carbodiimida, como por ejemplo EDCI (N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida) o dicitclohexilcarbodiimida, una base orgánica como, por ejemplo, N-metilmorfolina y en un solvente inerte, tal como se indicó arriba.
- 35

- 40 El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -15° y 150° , normalmente entre -5° y 90° , de manera particularmente preferida entre 20° y 60°C .

- 45 Compuestos de la fórmula 1 pueden obtenerse además acilando o sulfonando compuestos de la fórmula 1a. Esto ocurre en condiciones estándar. La reacción se efectúa por lo general en un solvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150° , normalmente entre -5° y 90° , de manera particularmente preferida entre 20° y 60°C . Como solvente inerte son adecuados los arriba mencionados. La reacción se efectúa por lo general en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, un carbonato o

bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino-térreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

Sales farmacéuticas y otras formas

5 Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales inocuas desde el punto de vista farmacéutico, las cuales pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según procedimientos conocidos por los expertos. Formas salinas, farmacéuticamente inocuas, de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada hasta la sal de adición de bases correspondiente. Tales sales son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; así como diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se cuentan las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido haciendo reaccionar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos, inocuos farmacéuticos, por ejemplo ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y monoarilo, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido, inocuas farmacéuticas, de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, benzoato de cloro, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, sulfato de dodecilo, sulfonato de etano, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfonato de 2-hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de metano, benzoato de metilo, monohidrofosfato, sulfonato de 2-naftalina, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

30 Además, las sales de bases de los compuestos de la invención incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar restricción alguna. Entre las sales mencionadas arriba se prefiere las de amonio; de las sales de metal alcalino, las de sodio y potasio, y de las sales de metal alcalino térreo, las de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de bases atóxicas orgánicas, farmacéuticamente inocuas, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, entre éstas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletildiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar restricción alguna.

45 Compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, pueden cuaternizarse con agentes como alquilo(C₁-C₄) haluros, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; sulfatos de dialquilo (de C₁-C₄), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de Alquilo (de C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo estearilo; así como haluros de aril-alquilo de (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención solubles tanto en agua como también en aceite.

50 Las sales farmacéuticas mencionadas arriba que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual no debe representar restricción alguna.

55 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus respectivas formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; aunque de otra manera en el contexto de la invención las sales corresponden a sus respectivas formas básicas libres.

Como se mencionan las sales de adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales como metales alcalinos o metales alcalino-térreos, o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

- 5 Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual la sal se produce de manera usual. El ácido libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando los ácidos libres. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas como la solubilidad en solventes polares; no obstante, de otra forma en el contexto de la invención las sales corresponden a sus respectivas formas ácidas libres.

Si el compuesto de la invención contiene más de un grupo que pueda formar tales sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención también comprende sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidricloruro, lo cual no debe representar restricción alguna.

- 15 Con respecto a lo mencionado anteriormente, por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto ha de entenderse un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, principalmente en el caso cuando esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo o con cualquier otra forma salina del principio activo que se haya usado antes. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede conferir a este principio activo ante todo una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía antes e incluso puede influir positivamente la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

- 20 Es objeto de la invención además medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o auxiliares.

- 25 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad así puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferida 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de principio activo. Las formulaciones preferidas de unidad de dosificación son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indica arriba, o una fracción correspondiente de las mismas de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden producirse mediante un método conocido en general en el campo especializado de la farmacia.

- 30 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para administrarse por una vía adecuada cualquiera, por ejemplo por vía oral (incluso bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluso bucal, sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (incluso subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Pueden producirse tales formulaciones mediante todos los métodos conocidos en el campo especializado de la farmacia, por ejemplo poniendo en contacto el principio activo con el o los excipientes o el o los auxiliares.

- 35 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones aceite en agua o emulsiones agua en aceite.

- 40 De esta manera en el caso de la administración oral en forma de una tableta o de cápsulas, los componentes del principio activo pueden combinarse con un excipiente inerte oral, atóxico e inocuo farmacéuticamente, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, etc. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, un preservante, un dispersante y un colorante.

- 45 Las cápsulas se preparan produciendo una mezcla en polvo, como se describe arriba, y envasando con ésta vainas de gelatina moldeadas. Pueden adicionarse a la mezcla en polvo, antes del procedimiento de envasado, agentes para deslizamiento y lubricantes como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. También puede adicionarse un agente desintegrador o solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, si se desea o si se requiere, también pueden incorporarse a la mezcla agentes apropiados de aglutinación, lubricación y desintegración, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidones, gelatinas, azúcares naturales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes usados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los agentes desintegrantes pertenecen, sin restringirse a estos, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla de polvo, adicionando un lubricante y un agente desintegrante y todo junto se comprime en tabletas. Una mezcla en polvo se produce mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se describe arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de re-absorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente absorbente como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mojiéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímeros y se comprime a través de un tamiz. Como alternativa, para granularse la mezcla de polvo puede correr por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos formados de manera no uniforme los cuales se quiebran para formar gránulos. Los granulados pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, de una sal estearato, talco o aceite mineral para impedir que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego comprimirse directamente para formar las tabletas, sin realizar los pasos de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa transparente u opaca que se compone de una capa de sellamiento hecha de shellac (goma-laca), una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes con el fin de poder diferenciar entre las distintas unidades de dosificación.

Líquidos orales, como por ejemplo solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal modo que una determinada cantidad de líquido contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo atóxico. También pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxitileno, agentes de conservación, aditivos de sabor, como aceite de menta, por ejemplo, o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, opcionalmente, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prorrogue o se retarde, como por ejemplo mediante el recubrimiento o la incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I, así como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse de diversos fosfolípicos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como excipientes a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes de medicamentos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilspartamidafenol o polietileno oxidopolilisina, sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque cuaternarios o anfipáticos de hidrogeles.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdermal pueden administrarse como parches autónomos para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. De esta manera desde el parche puede suministrarse el principio activo, por ejemplo, por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, se aplican las formulaciones como ungüentos tópicos o cremas. En la formulación para un ungüento puede emplearse el principio activo ya sea con una

base de crema parafínica o con una miscible con agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse para una crema con una base de crema aceite en agua o una base de crema agua en aceite.

5 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, principalmente en un solvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales el excipiente es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y el modo en que se aspira el tabaco rapé; es decir, mediante inhalación rápida por las fosas nasales desde un recipiente con el polvo, el cual se sostiene pegado a la nariz. Formulaciones adecuadas para administrar como espray nasal o gotas nasales con un líquido como vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

15 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o nieblas que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores que se encuentran bajo presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de espray.

25 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral pertenecen soluciones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, como antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener el agente de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individuales y de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y frasquitos, y se almacenan en estado seco congelado (liofilizado), de tal modo que solo se requiera la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del consumo. Pueden prepararse soluciones inyectables y suspensiones, preparadas de acuerdo con la receta, a partir de polvos estériles, granulados y tabletas.

30 Se entiende que las formulaciones pueden contener, además de los componentes mencionados particularmente arriba, otros productos usuales en el campo de la especialidad con respecto al tipo respectivo de la formulación; de esta manera, por ejemplo, para la administración oral las formulaciones adecuadas contienen saborizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluso, por ejemplo, la edad, el estado patológico exacto, de la necesidad del tratamiento, así como de su grado de severidad, de la naturaleza de la formulación y de la vía de administración, y finalmente se establece por parte del doctor o el veterinario tratantes. No obstante, una cantidad eficaz del compuesto de la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo carcinoma del intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede darse como dosis individual por día o más usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se como porción de la cantidad efectiva del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento del otro estado patológico mencionado arriba.

45 Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo. También es objeto de la invención un kit que se compone de paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y

50 (b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.

5 El kit contiene recipientes adecuados como cajetillas o cartones, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que se encuentra presente respectivamente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento, disueltas o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

10 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para los humanos, en el tratamiento de enfermedades mediadas por la tirosinquinasa. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración de la mácula condicionada por la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

15 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

20 Asimismo, está comprendida la utilización de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para producir un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la cual participa la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración de la mácula condicionada por la edad y similares.

25 La utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias también cae bajo el alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

30 Asimismo está comprendida la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuas para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad condicionada por tirosinquinasa o de un mal condicionado por la tirosinquinasa en un mamífero, en cuyo caso según este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero enfermo que necesite un tratamiento de este tipo. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva y puede determinarse por parte del experto en la materia sin gran esfuerzo.

35 La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización retinal.

40 El método para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares como retinopatía diabética y degeneración de la mácula condicionada por la edad también son un componente de la invención. La utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y tipos tardíos de la reacción por hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, cae también en el alcance de la presente invención.

45 La expresión "enfermedades o males condicionados por tirosinquinasa" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosinquinasa. Las tirosinquinasa están implicadas, ya sea directa o indirectamente, en las rutas de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que se asocian con la actividad de tirosinquinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, la degeneración de la mácula condicionada por la edad y similares) así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, principalmente de tumores que crecen rápido.

50 De esta manera, es objeto de la invención la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un

medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que desempeñan un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas.

Aquí de da preferencia a la Met-quinasa.

5 Se prefiere la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se ven influenciadas por la inhibición de las tirosinquinasa mediante los compuestos según la reivindicación 1.

10 De manera particular se prefiere la utilización para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se ven influidas por la inhibición de Met-quinasa mediante los compuestos según la reivindicación 1. Principalmente se prefiere la utilización para el tratamiento de una enfermedad, en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de tumores de pulmón, del epitelio plano o escamoso, de las vejigas, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, cervical, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

15 El tumor sólido se selecciona además preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pequeñas de pulmón, cáncer del páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además se prefiere la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

20 Los compuestos de la fórmula I revelados pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluso productos anticáncer. Tal como aquí se utiliza, el término "agente anticáncer" se refiere a cada producto que se administra a un paciente con cáncer para propósitos del tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticáncer aquí definido puede emplearse como terapia única o puede comprender una operación convencional, o radioterapia o quimioterapia adicionales al compuesto de la invención.

25 Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos / que dañan ADN y combinaciones de los mismos, tal como se utilizan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, nitrógeno mostaza, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitroureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluorpirimidinas, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexat, citosinarabiosida, hidroxurea y gemcitabina);
30 antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vincalcaloides, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etoposid y teniposid, amsacrina, topotecan, irinotecan y camptotecin) y agentes diferenciadores de célula (por ejemplo ácido all-trans-retinoico (tretinoína), ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y yodoxifen), agentes reguladores hacia debajo de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progesteronas (por ejemplo, megestrolacetato), inhibidores de aromataza (por
40 ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestan) inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterid;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función receptora de activador - plaminogeno de uroquinasa);

(iv) Inhibidores del factor de crecimiento comprenden, por ejemplo, aquellos inhibidores anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos-receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 Trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 Cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de
45 tirosinquinasa e inhibidores de serina / treonina-quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia epidermal de factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores de las tirosinquinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento
50 derivada de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

- 5 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos de factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular Bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patente publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomid, inhibidores de la función integrin- $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes dañinos de vasos como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisense, por ejemplo aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas previamente, como ISIS 2503, un antisense-anti-Ras;
- 10 (viii) enfoques de terapia genética, incluso por ejemplo enfoques para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o enfoques de BRCA2, GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie), los cuales utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima bacteriana nitroreductasa, así como enfoques para elevar la tolerancia del paciente frente a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia de gen multi-drug-resistance; y
- 15 (ix) enfoques de terapia inmune, incluso por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonia de macrófagos-granulocitos, enfoques para disminuir la anergia de célula T, enfoques utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, enfoques utilizando líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y enfoques utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

20 Se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

| Tabla 1 | | |
|------------------------|--|---|
| Agentes de alquilación | Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamid Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Cloroambucil Dacarbazin Carmustin | Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustínfosfato Mecloroetamin Streptozocin Temozolomid Semustin |
| Agentes de platino | Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino | Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) |
| Antimetabolitos | Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexat Idatrexate | Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabin (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcicidina (Taiho) |

| Tabla 1 | | |
|------------------------------|--|---|
| Inhibidores de topoisomerasa | Amsacrina Epirubicina Etoposid Teniposid o Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamicin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) | Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) |
| Antibióticos-antitumorales | Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicin Porfiromicina Cianomorfolino-doxorubicina Mitoxantron (Novantron) | Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Bleomicinsulfato (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) |
| Agentes antimitóticos | Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbin Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga) | SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE) |
| Inhibidores de aromatasas | Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan | Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi) |

| Tabla 1 | | |
|---|---|---|
| Inhibidores detimidilato-sintasa | Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) | Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys) |
| Antagonistas de ADN | Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Thimectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis) | Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanin (Paligent) |
| Inhibidores de farnesiltransferasa | Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer) | Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma) |
| Inhibidores de bombeo | CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) | Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex) |
| Inhibidores de histonacetiltransferasa | Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG) | Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipeptido (Fujisawa) |
| Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de ribonucleosido-reductasa | Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion) | CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health) |
| TNF-alfa-agonistas / antagonistas | Virulizin (Lorus) CDC-394 (Celgene) | Revimid (Celgene) Therapeutics) |
| Antagonistas de receptor de endotelina-A | Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca) | YM-598 (Yamanouchi) |
| Agonistas de receptor de ácido retinoico | Fenretinid (Johnson & LGD-1550 (Ligand) | Alitretinoin (Ligand) Johnson) |
| Inmuno-moduladores | Interferon Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Sinchrovax-vacunas (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) p21-RAS-Vacuna (GemVax) | Terapia Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen) |

| Tabla 1 | | |
|---------------------------------------|---|---|
| Productos hormonales y antihormonales | Estrógeno Estrógenos conjugados Etiniloestradiol Clorotrianisen Idenestrol Hidroxiprogesterona Caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona | Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolid Goserelin Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxioestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly) |
| Agentes fotodinámicos | Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics) | Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Lutetium-Texafirina (Pharmacyclics) Hipericina |
| Inhibidores de tirosinquinasa | Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjrib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth) | Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) GW2016 |
| Productos diversos | SR-27897 (CCK-A- Inhibidor, Sanofi- Sinthelabo) Tocladesin (agonista- AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phitopharm) CapCell™ (CYP450- Estimulante, Bavarian Nordic) | BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonucleasa-estimulante, Alfacell) Galarubicina (inhibidor Síntesis de ARN, Dong- A) Tirapazamina (Agente de reducción, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente de reducción, Zambon) |
| | GCS-100 (gal3- Antagonist, GlycoGenesis) G17DT-Inmunogeno (Gastrin-Inhibidor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inhibidor de | R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor-vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, |

| Tabla 1 | | |
|------------------------|--|---|
| | <p>Heparanasa, Progen) Tesmilifen (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista Receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibidor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonista, Sanofi-Sinthelabo) CCI-779 (mTOR-quinasa-Inhibidor, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer) WX-UK1 (Activador de plasminogeno Inhibidor, Wilex) PBI-1402 (PMN-Estimulante, ProMetic LifeSciences)</p> | <p>TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibidor, ILEX Oncology) Ácido minodróxico (Osteoclasten-Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Estimulante, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibidor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Anticuerpos, Genentech) Gemtuzumab (CD33-Anticuerpos, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de Hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-Enjuague bucal, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)</p> |
| | <p>Bortezomib (Proteasom-Inhibidor, Millennium) SRL-172 (estimulate de célula T SR Pharma) TLK-286 (Inhibidor de glutation-S-transferasa, Telik) PT-100 (factor de crecimiento agonista, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis) Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptosis Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis Salmedix) Ceflatonin (Promotor de apoptosis, ChemGenex)</p> | <p>PCK-3145 (Promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol (Estimulante de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptosis ILEX Oncology) Urocidina (Promotor de apoptosis Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche) Brostallicin (Promotor de apoptosis, Pharmacia)</p> |
| Agentes de alquilación | <p>Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina</p> | <p>Lomustin Procarbazina Altretamina Estramustinfosfato Mecloroetamina Streptozocina Temozolomida Semustina</p> |
| Agentes de platino | <p>Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxifalato platino Tetraplatino</p> | <p>Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey)</p> |

| Tabla 1 | | |
|------------------------------|--|--|
| | Ormiplatino Iproplatino | BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) |
| Antimetabolitos | Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato Etinilcicidin (Taiho) | Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) |
| Inhibidores de Topoisomerasa | Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid o Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10- | Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) |
| | hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamicina-Análogos (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) | Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) |
| Antibióticos - antitumorales | Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiomicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantron (Novantron) | Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Bleomicinsulfato (Blenoxan) Ácido bleomicinico Bleomicin A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) |

| Tabla 1 | | |
|---|--|---|
| Agentes antimetabólicos | Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) | SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) |
| | BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga) | CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE) |
| Inhibidores de aromataasa | Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan | Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi) |
| Inhibidores de timidilato-sintasa | Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG) | Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys) |
| Antagonistas de ADN | Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis) | Mafosfamid (Baxter International) Apaziqon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent) |
| Inhibidores de Farnesiltransferasa | Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer) | Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma) |
| Inhibidores de bombeo | CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) | Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Bircodar-Dicitrato (Vertex) |
| Inhibidores de histonacetiltransferasa | Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG) | Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa) |
| Inhibidores de Metaloproteinasas | Neovastat (Aeterna CMT -3 (CollaGenex) Laboratories) BMS-275291 (Celltech) | |
| Inhibidores de ribonucleosido-reductasa | Marimastat (British Biotech) Maltoato de galio (Titan) | Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health) |

| Tabla 1 | | |
|--|---|--|
| | Triapin (Vion) | |
| | | |
| TNF-alfa-agonistas/antagonistas | Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene) | Revimid (Celgene) |
| Antagonistas de receptor de endotelina | Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca) | YM-598 (Yamanouchi) |
| | | |
| Agonistas de receptor de ácido retinoico | Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand) | Alitretinoin (Ligand) |
| | | |
| Inmunomoduladores | Interferon Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Sinchrovax-Vacunas (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) p21-RAS-Vacuna (GemVax) | Dexosom-Terapia (Anosis) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen) |
| | | |
| Agentes hormonales y antihormonales | Estrógenos Estrógenos conjugados Etiniloestradiol Clorotrianisen Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona | Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxioestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly) |
| | | |
| Agentes fotodinámicos | Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina-Gadolinio (Pharmacyclics) | Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Lutecio-Texafirina (Pharmacyclics) Hipericina |
| | | |

| Tabla 1 | | |
|-------------------------------|--|---|
| Inhibidores de tirosinquinasa | <p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p> | <p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p> |
| Diversos productos | <p>SR-27897 (CCK-A-Inhibidor, Sanofi-Sinthelabo) Tocladesin (Agonistas de AMP Cíclico, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Estimulante, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonista, GlycoGenesis) G17DT-Inmunogen (Inhibidor de Gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanasa-Inhibidor, Progen) Tesmififen (Histamina-Antagonista, YM BioSciences) Histamina (agonista de receptor de histamina-H2, Maxim)</p> | <p>BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonucleasa-Estimulante, Alfacell) Galarubicina (ARN-Inhibidor de síntesis, Dong-A) Tirapazamina (Agente de reducción, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente de reducción, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-kappaB-Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de Vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (ADN-Antagonista, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibidor, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (Osteoclasten-Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Estimulante, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibidor, PharmaMar)</p> |
| | <p>Tiazofurina (IMPDH-inhibidor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagonista, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Sinthelabo) CCI-779 (mTOR- Inhibidor de quinasa, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways)</p> | <p>Rituximab (CD20-Anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33-Anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (Promotor de hematopoyesis) Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-Enjuague bucal, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> |

| Tabla 1 | | |
|---------|--|--|
| | AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer) WX-UK1 (Inhibidor de activador de Ilasminogen, Wilex) PBI-1402 (PMN-Estimulante, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom-Inhibidor, Millennium) SRL-172 (Estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (Glutation-S-Inhibidor de transferasa, Telik) PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (PKC-Inhibidor, Novartis) Briostatina-1 (PKC-Estimulante, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex) | TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Promotor de apoptosis Procyon) Doranidazol (Promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (Agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (Promotor de apoptosis Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis La Roche) Brostallicin (Promotor de apoptosis Pharmacia) |

Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con ayuda de una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

5 Ensayos

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se ensayaron en los ensayos descritos abajo y se encontró que tienen un efecto inhibitorio de las quinasas. Otros ensayos son conocidos a partir de la bibliografía y pudieron realizarse fácilmente por el experto en la materia. (Véase, por ejemplo Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59: 189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Medición de la actividad de Met quinasa

Según las indicaciones del fabricante (Met, active, Upstate, catálogo No. 14-526) la Met quinasa se expresa para propósitos de producción de proteína en células de insecto (Sf21; *S. frugiperda*) y de la purificación a continuación mediante cromatografía de afinidad como proteína recombinante humana "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

Para medir la actividad de las quinasas puede acudir a diferentes sistemas de medición que se encuentran disponibles. En el caso del método scintillation-proximity (proximidad-centelleo) (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), del método flash-plate (placa-fogonazo) o del método de enlace de filtro se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado de modo radioactivo ATP (³²P-ATP, ³³P-ATP). Ante la presencia de un compuesto inhibitorio no puede detectarse una señal radioactiva o puede detectarse una señal radioactiva reducida. Son útiles además las tecnologías de homogeneous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo) (HTR-FRET) y polarización de fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo no radioactivos ELISA usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado de peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

Método flashplate (Met quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate[®] de 96 pozuelos de la empresa Perkin Elmer (No. de catal. SMP200). A la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de las quinasa abajo descrita.

- 5 La Met quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tir, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ³³PATP marcado de modo radioactivo en presencia y en ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 ml a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se detiene con 150 ml de una solución de EDTA de 60mM EDTA. Después de incubarse por otros 30 minutos a temperatura ambiente se filtra mediante succión los sobrenadantes y se lavan los pozuelos tres veces cada uno con 200 ml de solución al 0,9% de NaCl. La medición de la radioactividad enlazada se efectúa por medio de un aparato de medición de centelleo (scintillation) (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer).

Como valor total se utiliza la reacción de las quinasa libre de inhibidor. Este debe encontrarse aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Se efectúa una determinación de los valores inhibitorios (IC50) utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de las quinasa por pozuelo:

- 15 30 µl de búfer de ensayo
 10 µl de sustancia a ensayar en búfer de ensayo con 10 % de DMSO
 10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0,35 µCi de ³³P-ATP)
 50 µl de mezcla de met quinasa/sustrato en búfer de ensayo; (10 ng de enzima/pozuelo, 50 ng de pAGLT/pozuelo)

[0126] Soluciones usadas:

- 20 - Búfer de ensayo:
 50 mM de HEPES
 3 mM de cloruro de magnesio
 3 µM de ortovanadato de sodio
 3 mM de cloruro de manganeso (II)
- 25 1 mM de ditioneitol (DTT)
 pH= 7,5 (ajustarse con hidróxido de sodio)
- Solución de detención:
 60 mM de Titriplex III (EDTA)
- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;
- 30 - Met quinasa: Upstate, No. de catal. 14-526, patrón 1 mg/10 ml; actividad especial 954 U/mg;
 - Poli-Ala-Glu-Lys-Tir, 6:2:5:1: Sigma No. de catal. P1152

Anteriormente y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos subsiguiente "procesamiento usual" significa: si se requiere, se adiciona agua, se ajusta a valores de pH entre 2 y 10, si es necesario según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y /o mediante cristalización. Valores Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment, o bombardeo rápido de átomo) (M+H)⁺

ESI (Electrospray ionization o ionización por electro-espray) (M+H)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o espectrometría de masas – ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

Tiempo de retención RT [min]: la determinación se efectúa con HPLC

5 Columna: ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)

Eluyentes:

Eluyente A: 0.1 M de NaH₂PO₄ acuoso

Eluyente B: Acetonitrilo + 10 % de agua

Rata de flujo: 4 ml/min

10 Gradiente:

0 min 1 % de B

1 min 1 % de B

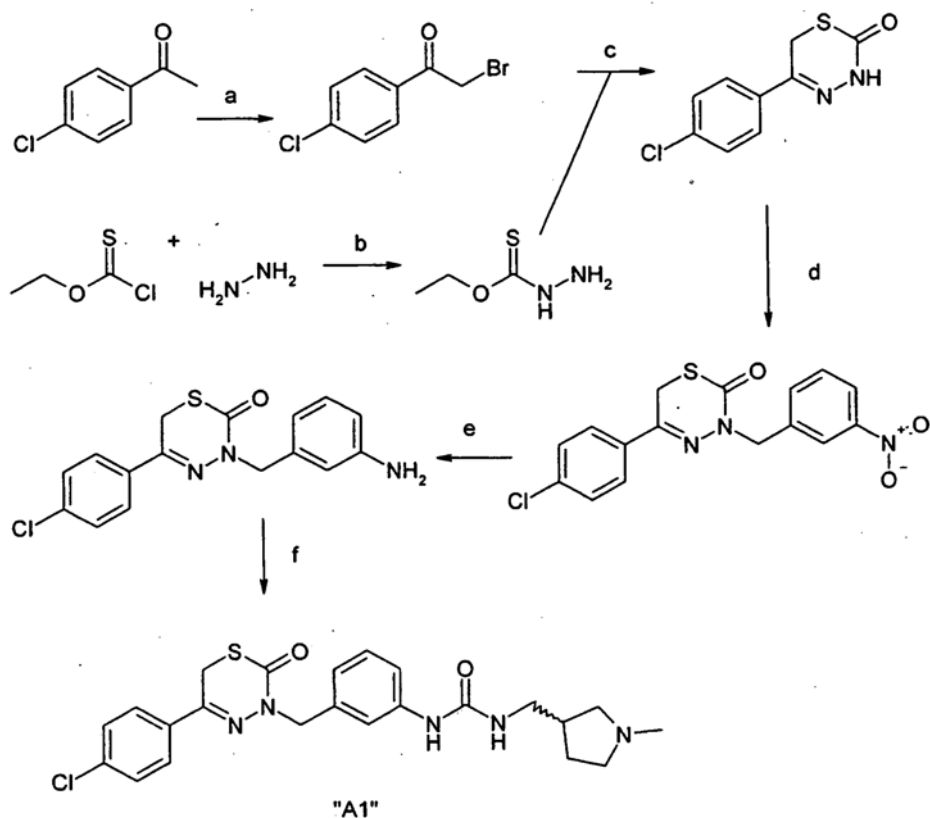
7 min 99 % de B

8 min 99 % de B

15 Longitud de onda (detección): 220 nm

Ejemplo 1

La preparación de 1-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-3-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-urea ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



a)

Siempre que las haloacetofenonas no estén disponibles comercialmente, pueden prepararse de manera análoga al siguiente paso de síntesis:

- 5 En un matraz de tres cuellos de 250 ml provisto con mezclador magnético, condensador, termómetro, embudo de goteo con equilibrador de presión y tubito de secado, se disuelven 5,57 g de 3,4-dimetoxiacetofenona en 60 ml de dietiléter y 30 ml de 1,4-dioxano y a temperatura ambiente se adicionan a gotas, revolviendo, 1,54 ml de bromo, en cuyo caso se forma ya en después de un corto tiempo un precipitado. Se sigue revolviendo por 1 h a temperatura ambiente, en cuyo caso el precipitado se disuelve de nuevo, la temperatura se eleva a cerca de 3°C y se genera una solución transparente, de color amarillo claro. Esta se vierte sobre hielo, se revuelve bien y se filtra mediante succión el precipitado formado entre las fases. Se lava con agua y luego con un poco de éter MTB y se seca (=K1). Las aguas madre se extraen con éter MTB, se secan, se filtran y se evaporan hasta el residuo. El residuo se tritura con un poco de éter MTB, se filtra con succión y se seca (=K2). K1 y K2 se juntan. Se obtiene 2'-bromo-4-cloroacetofenona, F. 91-92°; rendimiento: 5,88 g (76%).

15 b)

A una solución de 25,65 g O-etilditiocarbonato de potasio en 24 ml de agua se adiciona a gotas, revolviendo, lentamente, 8,09 ml de hidróxido de hidrazinio y se sigue revolviendo por 6 h a temperatura ambiente. Se deja reposar por 16 h a temperatura ambiente, luego se adicionan 12 ml de agua y se extra con éter. Las fases de éter unidas se secan, se filtran y se evaporan hasta el residuo. Se obtienen 16,4 g de hidrazincarbonato de etilo.

20 c)

Una solución de 10,04 g de 2'-brom-4-cloroacetofenona (43 mmol) en 40 ml de acetonitrilo se mezcla con 5,17 g de hidrazincarbonato de etilo (43 mmol) y se revuelve por 3 h a temperatura ambiente, en cuyo caso se forma poco a poco un precipitado. La mezcla de reacción se filtra mediante succión, se lava con un poco de acetonitrilo y luego con éter y se seca. Se obtienen 6,59 g (68 %) de 5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro[1,3,4]tiadiazin-2-ona.

25 d)

A una solución de 4,00 g de 5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona en 80 ml de acetonitrilo se adicionan 4,19 g de 3-nitrobencilbromuro y 9,95 g de carbonato de potasio y se sigue revolviendo por 2 h a 80°. Se vierte en agua, se extrae 2 veces con dietiléter, se seca, se filtra y se evapora hasta el residuo. El residuo se mezcla con un poco de dietiléter, se cristaliza y se seca en una cabina de secado al vacío a 50°C. Se obtienen 5,5 g (86 %) de 5-(4-clorofenil)-3-(3-nitrobencil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona.

e)

5,47 g de 5-(4-clorofenil)-3-(3-nitrobencil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona se disuelven en 100 ml de THF y a continuación se adicionan 1,3 g de Ni Raney. A continuación se efectúa la introducción del hidrógeno hasta que ya no puede detectarse material inicial reactante. Para el procesamiento se retira filtrando el catalizador, se lava con THF y se concentra el filtrado hasta secarse y se recrystaliza desde diclorometano/dietiléter. Se obtienen 4,6 g (94%) de 3-(3-amino-bencil)-5-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona.

f)

En un recipiente con múltiples agitadores se disuelven 200 mg (0.603 mmol) de 3-(3-amino-bencil)-5-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona, 121 mg (0.603 mmol) de 4-nitrofenilcloroformiato y 50 µl de piridina (0.6 mmol) en 2 ml de diclorometano y a continuación se revuelven por 40 min a temperatura ambiente. A continuación se adiciona una solución de 104 mg (0.904 mmol) de C-(1-metil-pirrolidin-3-il)-metilamina y 230 µl de diisopropiletilamina en 1 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se revuelve por 16 h a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye con 20 ml de diclorometano, la fase orgánica se lava con 10 ml de NaOH de 1N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador por rotación (rotavapor) hasta secarse. La purificación se efectúa por medio de cromatografía (cerca de 10 g de gel de sílice Si 60, 25 – 40 µm, gradiente (diclorometano/metanol):30 min 10 - 60 % MeOH / 15 ml/min). Las fracciones de producto se evaporan hasta el residuo y se cristaliza de diclorometano/dietiléter. Rendimiento: 67 mg (24%) ("A1"), F. 105-107°; tiempo de retención 4,45 Min;

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8.453 (S, 1H), 7.859 (D, 2H), 7.550 (D, 2H), 7.406 (S, 1H), 7.308 (D, 1H), 7.180 (T, 1H), 6.872 (D, 1H), 6.203 (T, 1H), 4.976 (S, 2H), 4.331 (S, 2H), 3.053 (T, 2H), 2.493 (M, 2H), 2.422 (M, 2H), 2.238 (M, 2H), 2.238 (S, 3H), 1.862 (M, 1H), 1.408 (M, 1H).

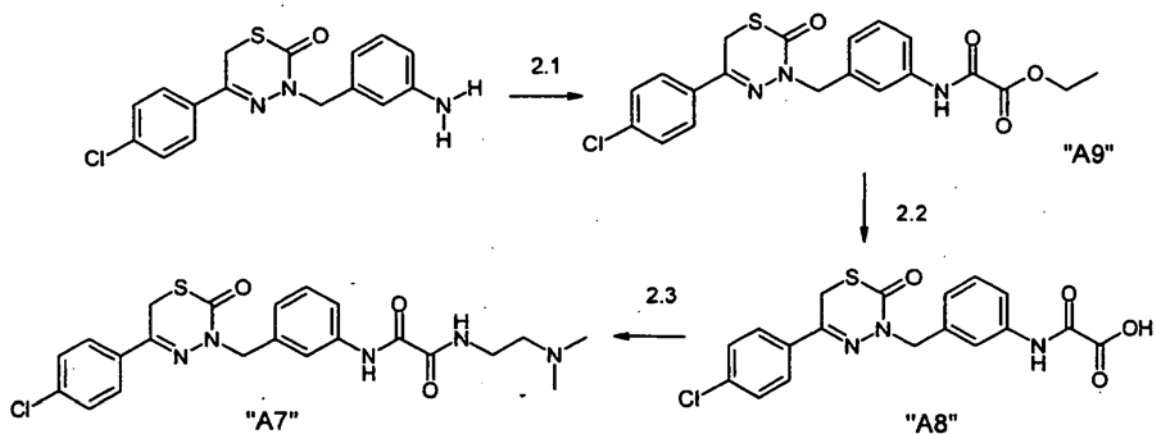
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

| No. | Estructura | F. [°C]; RT [min] |
|------|---|-------------------|
| "A3" | | 178-180;4,59 |
| | ¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.892 (S,1H), 8.937 (S, 1H), 7.862 (D, 2H), 7.561 (D, 2H), 7.397 (S, 1H), 7.359 (D, 1H), 7.185 (T, 1H), 6.877 (D, 1H), 6.595 (T, 1H), 4.977 (S, 2H), 4.345 (S, 2H), 3.174 (T,2H), 3.101 (M, 6H), 1.813 (M, 2H), 1.206 (T, 6H) | |
| "A4" | | 143-144;4,96 |
| | ¹ H NMR (250 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.583(S, 1H), 7.846 (D, 2H),7.542 (D, 2H), 7.380 (S, ¹ H), 7.299 (D, 1H), 7.173 (T, 1H), 6.862 (D, 1H), 6.124 (DD, 1H), 4.969 (S, 2H), 4.741 (D, 1H), 4.321 (S, 2H), 3.659 (M, 1H), 3.114 (DD, 1H), 2.931 (DD, 1H), 1.043 (D, 3H) | |

| No. | Estructura | F. [°C]; RT [min] |
|-------|------------|-------------------|
| "A5" | | 188-189; 4,83 |
| "A6" | | 143-144; 4,96 |
| "A10" | | 152-154 |
| "A11" | | 128-130 |

Ejemplo 2

[0134] La preparación de N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-N'-(2-dimetilamino-etil)-oxalamida ("A7") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



5 400 mg (1.205 mmol) de 3-(3-Amino-benzil)-5-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro[1,3,4]tiadiazin-2-ona (del ejemplo 1e) y 126 μ l (1.567 mmol) de piridina se disuelven en un recipiente con agitador múltiple de 8 ml en 5 ml de diclorometano y a continuación se adicionan a temperatura ambiente 147 μ l (1.325 mmol) de etilcloroformilformiato. Después de finalizar la adición se sigue revolviendo aún por 15 min. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 20 ml de diclorometano y a continuación se lava con 10 ml de HCl acuoso de 1 N, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra en el evaporador de rotación hasta secarse. El residuo se cristaliza de metanol/dietiléter. Rendimiento 445 mg (85%) de éster etílico de ácido N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-oxalamínico ("A9"), tiempo de retención 5,68.

2.2

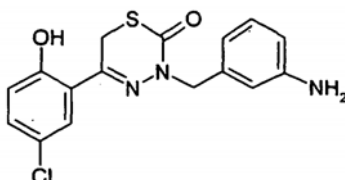
10 400 mg (0.926 mmol) de éster etílico de ácido N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-oxalamínico se disuelven en 4 ml de metanol y a continuación se adicionan 47 mg (1.111 mmol) de LiOH x H_2O . La mezcla de reacción se revuelve por 30 min a temperatura ambiente. Para el procesamiento se diluye la mezcla de reacción con 30 ml de diclorometano y a continuación se lava con 10 ml de HCl acuoso de 1 N. En tal caso se precipita el producto en el embudo de separación. El precipitado se filtra mediante succión, se tritura con dietiléter y se seca en una cabina de secado a 50 °C. Rendimiento 319 mg (85%) de ácido N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-oxalamínico ("A8"), RT 4,27.

2.3

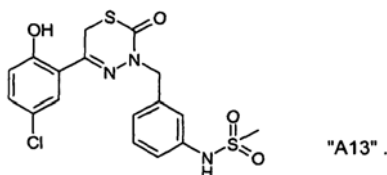
20 En un recipiente de agitador múltiple de 8 ml se disuelven 120 mg (0.297 mmol) de ácido N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-oxalamínico, 27 mg (0.3 mmol) de N,N-dimetiletandiamina, 115 mg de EDCI (0.6 mmol), 41 mg (0.3 mmol) de hidroxibenzotriazol y 61 mg (0.6 mmol) de N-metilmorfolina en 1 ml de dimetilformamida y se revuelven por una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-HPLC (acetonitrilo/ H_2O /0.1% de TFA: gradiente 1-60 % de B). Rendimiento: 45 mg (32 %) de N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-N'-(2-dimetilamino-etil)-oxalamida (trifluoracetato) ("A7").

Ejemplo 3

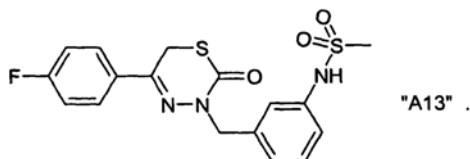
25 Mediante reacción de



con cloruro de metilsulfonilo en condiciones estándar se obtiene el compuesto "A13" (ejemplo de comparación)



De manera análoga se obtiene el compuesto "A14"



30

Datos farmacológicos

Inhibición de Met-quinasa

Tabla 1

| Compuesto No. | IC ₅₀ (Enzima) |
|--|---------------------------|
| "A1" | A |
| "A3" | A |
| "A4" | A |
| "A5" | A |
| "A10" | A |
| IC ₅₀ : 10 nM - 1 μM = A 1 μM-10 μM=B > 10 mM = C | |

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

5 Ejemplo A: Viales de inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico de 2 N se ajusta a un pH de 6,5, se filtró estéril, se envasó en viales para inyección, se liofilizó en condiciones estériles y se sellaron de manera estéril. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde un mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

- 20 Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula, 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime de manera usual en tabletas de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que se recubren a continuación de manera usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

25 Ejemplo G: Cápsulas

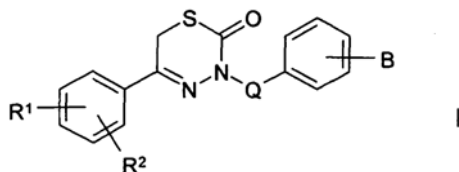
2 kg de principio activo de la fórmula I se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 30 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada de filtra de modo estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

5 R^1 significa H, A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO_2A , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , $CONH_2$, $CONHA$, $CONAA'$, $NACOA'$, $NASO_2A'$, $COOH$, $COOA$ o CN ,

R^2 significa H,

10 B significa $NHCOCONH(CH_2)_nR^3$, $NHCOCONA(CH_2)_nR^3$, $NHCOCOO(CH_2)_nR^3$, $OCNH(CH_2)_nR^3$, $OCONA(CH_2)_nR^3$, $NHCONH(CH_2)_nR^3$, $NACONH(CH_2)_nR^3$, $CONH(CH_2)_nR^3$, $SO_2NH(CH_2)_nR^3$, $SO_2NA(CH_2)_nR^3$, $NHSO_2(CH_2)_nR^3$ o $NASO_2(CH_2)_nR^3$,

Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

R^3 significa R^1 , Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces sustituidos por R^4 ,

15 R^4 significa A, Hal, OH, OA, SH, SA, SOA, SO_2A , NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , $CONH_2$, $CONHA$, $CONAA'$, $NACOA'$, $NASO_2A'$, $COOH$, $COOA$ o CN ,

Het significa un heterociclo mono- o binuclear, saturado, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por R^4 , CHO , COA , $=S$, $=NH$, $=NA$ y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),

20 A, A' significa cada uno, independientemente uno de otro alquilo, no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

25 2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

R^1 significa Hal, OH o CN ,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

30 B significa $NHCOCONH(CH_2)_nR^3$, $NHCOCOO(CH_2)_nR^3$, $NHCONH(CH_2)_nR^3$ o $NHSO_2(CH_2)_nR^3$,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, donde

Q significa CH_2 ,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4, donde

5 R^3 significa H, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces por R^4 ,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-5, donde

R^4 significa OH, NH_2 , NHA o NAA',

10 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, donde

A, A' significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificados o ramificados, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

15 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, donde

Het significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A,

20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, donde

R^1 significa Hal, OH o CN,

R^2 significa H,

25 B significa $NHCOCONH(CH_2)_nR^3$, $NHCOCOO(CH_2)_nR^3$, $NHCONH(CH_2)_nR^3$ o $NHSO_2(CH_2)_nR^3$,

Q significa CH_2 ,

R^3 significa H, Het o alquilo con 1-6 átomos de C o cicloalquilo con 3-8 átomos de C, no sustituidos o sustituidos una, dos, tres o cuatro veces por R^4

R^4 significa OH, NH_2 , NHA o NAA',

30 A, A' significan respectivamente, de manera independiente uno de otro, alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

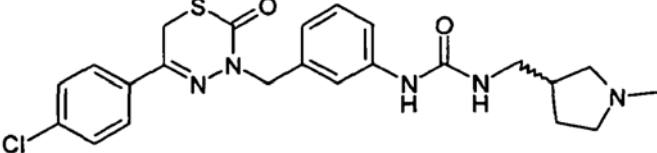
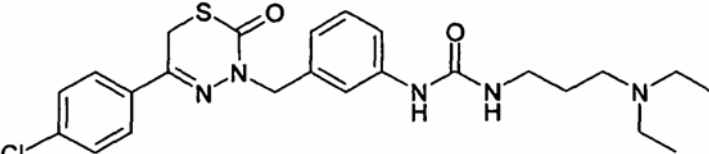
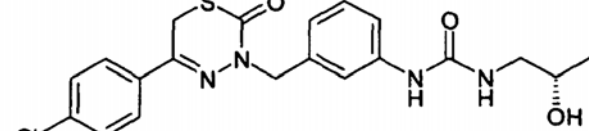
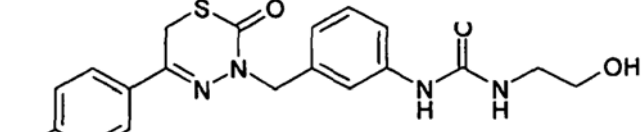
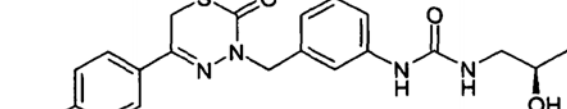
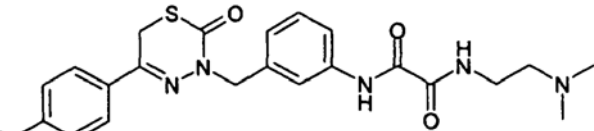
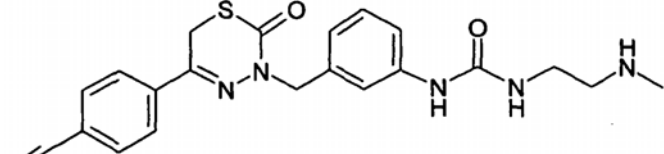
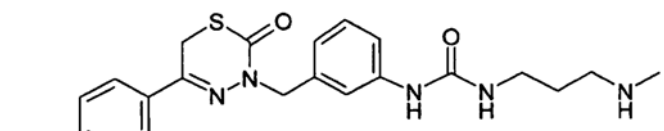
Het significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

35 n significa 0, 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

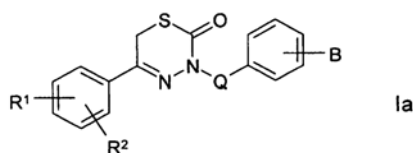
| No. | Estructura |
|-------|---|
| "A1" |  |
| "A3" |  |
| "A4" |  |
| "A5" |  |
| "A6" |  |
| "A7" |  |
| "A10" |  |
| "A11" |  |

| No. | Estructura |
|-------|------------|
| "A14" | |

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

5 **11.** Método para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque se transforma

a) un compuesto de la fórmula la



donde

B significa NH₂,

10 y R¹, R² y Q tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

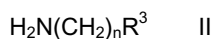
en un compuesto de la fórmula I, donde

B significa NHCONH(CH₂)_nR³,

Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 1a con un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo de

- 15 a) cloroformiato de isopropilideno,
 b) cloroformiato de p-nitrofenilo,
 c) difosgeno,
 d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula II



20 donde n y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) se acila o sulfona un compuesto de la fórmula 1a

y/o

se transforma una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

12. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-10 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 5 13. Utilización de compuestos según la reivindicación 1-10 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor sólido.
- 10 14. Utilización según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio plano o escamoso, de las vejigas, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, cervical, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de los pulmones.
- 15 15. Utilización según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pequeñas de pulmón, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.
16. Utilización según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pequeñas células de pulmón, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
- 20 17. Utilización de compuestos según la reivindicación 1-10 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
18. Utilización según la reivindicación 17, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 25 19. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo de medicamento.
20. Kit que se compone de paquetes separados de
- 30 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, y/o de sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.