



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 001**

51 Int. Cl.:
C07D 285/08 (2006.01) **C07D 285/18** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) **A61K 31/54** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806537 .4**
96 Fecha de presentación : **25.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1951697**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **5-fenil-3,6-dihidro-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazinas sustituidas.**

30 Prioridad: **21.11.2005 DE 10 2005 055 354**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2011

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 2 368 001 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

5-Fenil-3,6-dihidro-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazinas sustituidas

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con características valiosas, especialmente aquellas que pudieran ser utilizadas para la obtención de medicamentos.

La presente invención comprende compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, especialmente, de las tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, asimismo, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, así como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la quinasa.

10 La presente invención comprende, especialmente, compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de la met-quinasa.

15 Uno de los principales mecanismos a través de los cuales se provoca la regulación celular es la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que, a su vez, modulan recorridos bioquímicos en la célula. La fosforilización de proteína representa un desarrollo a través del cual las señales intracelulares son propagadas de molécula a molécula, lo cual tiene como resultado, finalmente, una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se superponen, como se desprende de la presencia de muchas proteínas quinasas y también fosfatasa. La fosforilización de proteínas se presenta, predominantemente, en radicales de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se clasificaron por ello según la especificidad del lugar de fosforilización, es decir, de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilización es un proceso tan ampliamente expandido en las células y dado que los fenotipos celulares son influenciados en gran medida por la actividad de estos recorridos, hoy se deduce que una cantidad de estados de enfermedad y/o afecciones se originan en una activación divergente o en mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Como consecuencia, se ha prestado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos capaces de modular su actividad (véase el artículo general: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

25 El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, o factor de crecimiento de los hepatocitos) se describe en S. Berthou et al., *Oncogene*, vol. 23, nº 31, páginas 5387 a 5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en dicho documento, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer.

30 Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia del cáncer está descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55. Otro inhibidor de tirosina quinasa para combatir el cáncer es descrito por H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado del indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, se informa allí que el HGF y Met contribuyen notablemente con el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo, de mielomas múltiples.

35 Por ello es deseable la síntesis de compuestos reducidos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas, especialmente, de la Met-quinasa, lo cual también es un objeto de la presente invención.

Se descubrió que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en el caso de una buena compatibilidad, poseen características farmacológicas muy valiosas.

40 Individualmente, la presente invención comprende compuestos de la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de las Met-quinasas, que contienen estos compuestos, así como procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la Met-quinasa, como angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y expansión de tumores, arteriosclerosis, enfermedades oculares, como la degeneración macular debido al envejecimiento, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, queloides de lesiones, rechazo de órganos transplantados, afecciones metabólicas y del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también, inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

50 Los tumores sólidos, especialmente, de crecimiento acelerado, pueden ser tratados con inhibidores de la Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se encuentran la leucemia monocitaria, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar.

La presente invención está dirigida al procedimiento para la regulación, modulación o inhibición de Met-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de afecciones en relación con una actividad de la Met-quinasa no regulada o perturbada. Los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar, especialmente, para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados en el caso de ciertas quimioterapias de cáncer para brindar efectos aditivos o sinérgicos y/o pueden ser utilizados para reactivar la efectividad de ciertas quimioterapias y radiaciones de cáncer.

Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el análisis de la actividad o expresión de Met-quinasa. Además, son especialmente adecuados para la utilización en procedimientos de diagnóstico para afecciones en relación con la actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada.

Puede demostrarse que en un modelo xenotransplante tumoral, los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se suministran a un paciente con una afección hiperproliferativa, por ejemplo, para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de una inflamación que acompaña a una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. En el modo utilizado en este caso, el término "tratamiento" se entiende tanto con referencia a la prevención de enfermedades como así también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación se alcanza a través de la administración de compuestos acordes a la invención antes de la evolución de la manifestación de la enfermedad, por ejemplo, para evitar el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, la reducción de restenosis que acompañan a las cirugías cardiovasculares, etc. Como alternativa, estos compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades prolongadas, a través de la estabilización o mejora de los síntomas del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente, humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, asimismo, facilitan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada ante el tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede ser determinada mediante pruebas in vitro. Habitualmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto acorde a la invención, con diferentes concentraciones, durante un periodo de tiempo suficiente para permitirle a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la migración, generalmente, entre alrededor de una hora y una semana. Luego se cuentan las células vivas que quedan tras el tratamiento.

La dosis varía dependiendo de los compuestos específicos utilizados, la afección específica, el estado del paciente, etc. Habitualmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir notablemente la población celular indeseada en el tejido diana, manteniendo la capacidad vital del paciente. El tratamiento en general se prolonga hasta alcanzar una reducción considerable, por ejemplo, al menos, aproximadamente, un 50 % de reducción de la carga celular y puede prolongarse hasta que prácticamente no se encuentren células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una ruta de transducción de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (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 niveles específicos de cascadas de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interactúan, para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados como reactivos para pruebas de vía de señalización en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en la presente declaración.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica conocida por el especialista. Los sistemas de prueba genéticos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pág. 333-338) o la proteína básica de mielina, están descritos en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, pág. 14535).

Para la identificación de inhibidores de la quinasa se cuenta con diferentes sistemas de análisis. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el análisis Flash Plate se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ -ATP. Si existe una relación inhibitoria no se puede comprobar ninguna señal radioactiva o sólo una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El fosfo-AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas enfermedades acompañadas por una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés comprenden las siguientes afecciones pero la lista no es excluyente. Los compuestos acordes a la invención son útiles para el tratamiento de una serie de afecciones en las cuales se presenta la proliferación y/o migración de células de músculos lisos y/o células de infección en la íntima de un vaso, resultando en una circulación restringida de este vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes que nos interesan se encuentran la arteriosclerosis, las enfermedades de vasos coronarios tras trasplante, estenosis de trasplante de venas, restenosis perianastomótica de prótesis, restenosis tras angioplastia o colocación de stent o similar.
- 10

ESTADO ACTUAL DE LA TÉCNICA

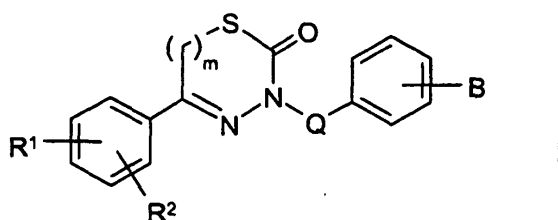
Otras tiadiazinonas están descritas en las memorias DE10150517 y WO03/037349. Las 4,5- dihidropiridazinonas para combatir el cáncer se describen en la memoria WO 03/079973 A2.

- 15 Los derivados de la quinolina se publican como inhibidores de la Met-quinasa en la memoria EP 1 411 046 A1.

Los derivados de pirrolindolina se conocen como inhibidores de Met-quinasa por la memoria WO 02/096361 A2.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I



- 20 en donde

R¹ es 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 es H,

B es NHCOO(CH₂)_nR³ o NHCO(CH₂)_nR³,

- 25 Q no está presente o es un alquileo lineal o de cadena ramificada con 1-4 átomos de C,

R³ es R¹ o Het o un alquilo insustituido o mono, bi, tri o tetrasustituido por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C,

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

- 30 Het es un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por R⁴, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 10 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0 o 1

n es 0, 1, 2 o 3,

5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la invención también son las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

10 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que, por ejemplo, es buscado o deseado por un investigador o médico.

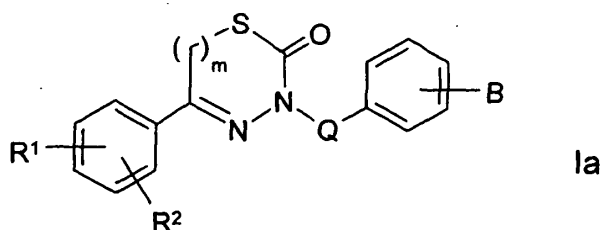
15 Por otro lado, la expresión "cantidad de acción terapéutica" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente, que no presenta esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro de una enfermedad, un estado de una enfermedad, una dolencia, una molestia o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o molestia.

La denominación "cantidad de acción terapéutica" también comprende las cantidades efectivas para elevar la función fisiológica normal.

20 El objeto de la invención también es la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

25 El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizados porque un compuesto de la fórmula 1a



en donde

B es NH₂

30 y R¹ R², m y Q tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se convierte en un compuesto de la fórmula I, en donde

B es NHCOO(CH₂)_nR³,

convirtiendo un compuesto de la fórmula 1a con un agente de acoplamiento seleccionado del conjunto

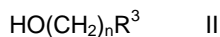
a) isopropilidencloroformiato,

b) p-nitrofenilcloroformiato,

c) difosgeno,

d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula II



5 en donde n y R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

En todos los casos, si no se indica expresamente lo contrario, los radicales R^1 , R^2 , Q y B tienen los significados indicados en la fórmula I.

10 A o A' es alquilo no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A es, preferentemente, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, asimismo, 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, preferentemente, por ejemplo, trifluormetilo.

15 A es, de modo especialmente preferido, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

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

20 Cicloalquilalquilen significa, preferentemente, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, cilopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

Independientemente de otras sustituciones, Het es, preferentemente, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4- piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

25

30

Los radicales heterociclos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het también puede, ser, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, preferentemente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluórmetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenil o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, preferentemente, además, 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

35

40

45

Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A y/o =O (oxígeno carbonilo).

Het es, de modo especialmente preferido, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, piperazinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o indazolilo, en donde los radicales también pueden estar mono o bisustituidos por A.

5 R¹ es, preferentemente, H, Hal, A, OH, OA, SO₂A, CN, NO₂, COOA o COOH, especialmente, Cl, ganz especialmente preferido, 4-Cl.

B es, preferentemente, NHCOO(CH₂)_nR³, asimismo, NHCO(CH₂)_nR³.

El radical B se encuentra, preferentemente, en una posición meta respecto de Q.

Q es, preferentemente, CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃),

10 R³ es, preferentemente, Het o un alquilo insustituido o mono, bi, tri o tetrasustituido por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C.

R³ significa, de modo especialmente preferido 2-hidroxietilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, morfolin-4-ilo, 3-(N,N-dietilamino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, metilo, etilo, propilo, piridilo, 1-metil-piperazin-4-ilo, piperazin-4-ilo,

15 R⁴ significa, preferentemente, OH, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, terc.-butilamino, isopropilamino

Hal es, preferentemente, F, Cl o Br, pero también I, de modo especialmente preferido, F o Cl.

Para toda la invención vale que todos los radicales que se presentan múltiples veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales y por ello se presentan en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

25 Correspondientemente, son objeto de la invención, especialmente, aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados. Un grupo preferido de compuestos pueden ser expresados por las siguientes fórmulas parciales 1a a 1i, que se corresponden con la fórmula I y en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo,

en 1a, R¹ es H, Hal, A, OH, OA, SO₂A, CN, NO₂, COOA o COOH;

en 1b, R₂ es H;

en 1c Het es un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O

que puede ser insustituido o estar mono o bisustituido por A;

30 en 1d Q es CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃);

en 1e R³ es Het o un alquilo insustituido o mono, bi, tri o tetrasustituido por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C;

en 1f R⁴ es OH, NH², NHA o NAA';

35 en 1g A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-6 átomos de C,

en donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro;

en 1h Het es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, piperazinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o indazolilo,

en donde los radicales también pueden estar mono o bisustituidos por A;

en 1i R¹ es H, Hal, A, OH, OA, SO₂A, CN, NO₂, COOA o COOH,

R² es H,

B es NHCOO(CH₂)_nR³ o NHCO(CH₂)_nR³,

Q es CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃),

5 R³ es Het o un alquilo insustituído o mono, bi, tri o tetrasustituído por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C,

R⁴ es OH, NH², NHA o NAA',

A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-6 átomos de C,

10 en donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro;

Het es un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser insustituído o mono o bisustituído por A,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0 o 1

15 n es 0, 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

20 Los compuestos de la fórmula I y también las materias primas para su obtención están fabricados según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las conversiones mencionadas. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.

Los compuestos iniciales de las fórmula 1a y II generalmente son conocidos. Si son nuevos, también pueden ser obtenidos mediante métodos conocidos.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo los compuestos de la fórmula 1a con un reagente de acoplamiento seleccionado del conjunto

a) isopropilidencloroformiato,

b) p-nitrofenilcloroformiato,

c) difosgeno,

30 d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula II La conversión se lleva a cabo, preferentemente, como reacción en un sólo recipiente.

La conversión se lleva a cabo, en general, en un disolvente inerte.

35 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, -15° y 150°, normalmente, entre -5° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 20° y 60°.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, bencol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres como

dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicol monometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Son especialmente preferidos el acetonitrilo diclorometano y/o DMF.

La conversión se realiza, en general, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

También puede ser adecuada la adición de un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos acordes a la invención mencionados se pueden utilizar en su forma no salina definitiva. Por otro lado, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacológicamente inocuas, que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases, orgánicos o inorgánicos, según modos conocidos de proceder. Las formas salinas farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen, en gran parte, de manera convencional. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, se puede formar una de sus sales adecuadas convirtiendo el compuesto con una base adecuada para obtener una sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, ácidos de metales alcalinos, entre ellos, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, hidróxido de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se encuentran entre ellas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, se pueden formar las sales de adición de ácido, tratando estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo, hidrógenos halogenados, como bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etano-sulfonato, tolueno-sulfonato y benzol-sulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Correspondientemente, entre las sales de adición de ácido, farmacéuticamente inofensivas, de los compuestos de la fórmula I se hallan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorbenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metapofato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, penilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin que la lista sea excluyente.

Además, entre las sales básicas de los compuestos acorde a la invención se encuentran las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, sin que la lista sea excluyente. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere el amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacológicamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, entre ellas, también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 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 poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no significa que la lista sea excluyente.

Los compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, se pueden cuaternizar con los agentes como alquilohalogenuros (C₁-C₄), por ejemplo, metil, etil, isopropil y tert. butilcloruro, bromuro y yoduro; di (C₁-C₄) alquilsulfatos, por ejemplo, dimetil, dietil y diamilsulfatos, alquilohalogenuros (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, decil, dodecil, lauril, miristil y estearilcloruro, bromuro y yoduro; así como arilo-(C₁-C₄) alquilohalogenuros, por ejemplo, bencilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales se pueden obtener compuestos acordes a la invención que se pueden mezclar tanto con agua como con aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas preferidas se encuentran el acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosolato y trometamina, lo cual no debe significar que la lista sea excluyente.

5 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I se obtienen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniendo la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con una base y el aislamiento de la base libre. Las formas de base libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

10 Como ya hemos mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen con metales o aminas como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o las aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína. Las sales de adición de base de los compuestos ácidos, acordes a la invención, de la fórmula I, se obtienen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniendo la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y el aislamiento del ácido libre. Las formas de ácidos libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina, en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar aquellas sales farmacéuticamente inofensivas, la invención también comprende múltiples sales. Entre las típicas formas salinas múltiples se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, pero dicha lista no es restrictiva.

25 Teniendo en cuenta lo anterior podemos ver que en este contexto se entiende por "sal farmacéuticamente inofensiva" una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente, cuando esta forma salina le otorga características farmacológicas mejoradas a la sustancia activa, en comparación con la forma libre de la sustancia u otra forma salina de la sustancia que se utilizó anteriormente. La forma salina farmacológicamente inocua de la sustancia activa también puede otorgarle a esta sustancia activa una primera característica farmacocinética deseada, que no presentaba anteriormente, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de esta sustancia activa en relación con su acción terapéutica en el cuerpo.

Son objeto de la invención, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente, 1 mg a 700 mg, de modo especialmente preferido, 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad por tratar, la vía de suministro y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación predeterminadas que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como indicado anteriormente, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en el sector farmacéutico.

45 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la vía de suministro adecuada deseada, por ejemplo, a la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden ser obtenidas con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con el o los portadores o sustancias auxiliares.

50 Las formulaciones adaptadas al suministro oral pueden ser suministradas en unidades separadas, por ejemplo, en cápsulas o pastillas; en polvo o en granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comidas espumantes; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite.

55 Por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico y farmacológicamente inocuo, por ejemplo, etanol, glicerina, agua o similar. El polvo se obtiene mezclando el compuesto, triturando hasta alcanzar un tamaño fino adecuado, con un portador farmacéutico, triturado de manera similar, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible,

como el almidón o la manita. También se puede agregar un saborizante, conservantes, agentes de dispersión y colorantes.

Las cápsulas se fabrican obteniendo una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenando con ella capsulas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo se le puede agregar, antes del proceso de llenado, lubricantes y deslizantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Un agente efervescente o solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o de potasio, también pueden ser agregados para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta.

Además, en el caso de que así se desee o cuando sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla sustancias aglutinantes, lubricantes y efervescentes así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, por ejemplo, acacia, traganto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, entre otros. Entre los agente efervescentes se encuentran, sin limitarnos a ello, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, fabricando una mezcla en polvo, granulando o secando por prensado, agregando un lubricante y un agente efervescente y prensando todo hasta obtener comprimidos. Una mezcla en polvo se obtiene mezclando un compuesto reducido de manera adecuada con un disolvente o una base, como se ha descrito anteriormente y, eventualmente, con una sustancia aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con una sustancia aglutinante, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de polímeros o de celulosa y prensándola por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina pastilladora, en la cual se forman trozos de forma irregular que son rotos para obtener granulados. Los granulados pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal esteárica, talco o aceite mineral, para evitar la adherencia en los moldes de pastillas. La mezcla engrasada es prensada luego formando pastillas. Los compuestos acordes a la invención también pueden ser combinados con una sustancia soporte de corriente libre, inerte, y luego son prensados directamente formando pastillas, sin pasar por los pasos de granulado o prensado en seco. Puede presentar una capa de protección transparente o no transparente, que consiste en un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. A dichos revestimientos se les pueden agregar colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, por ejemplo, jarabes y elixires, pueden ser obtenidos en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad determinada presente una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden obtener disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes estearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, o similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral también pueden ser incorporadas, eventualmente, en microcápsulas. La formulación también se puede obtener prolongando o retardando la liberación, por ejemplo, revistiendo o incorporando el material particular en polímeros, ceras, o similares.

Los compuestos de la fórmula I así como sales, solvatos y sus derivados de función fisiológica también pueden suministrarse en forma de sistemas de suministro con liposomas, por ejemplo, vehículos unilamelares pequeños, vehículos unilamelares grandes y vehículos multilamelares. Los liposomas pueden ser formados por diferentes fosfolípidos, por ejemplo, colesteroína, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos y derivados de función fisiológica también pueden ser suministrados utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden ser acoplados a polímeros solubles como soportes adecuados de medicamentos. Tales polímeros pueden ser polivinilpirrolidona, copolímero del Pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de ácido de polietileno, sustituida con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables, adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutérico, poliortoéster, poliactalos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden suministrarse como parche independiente, con un contacto estrecho con la epidermis del receptor. De este modo se puede suministrar, por

ejemplo, la sustancia activa del parche mediante iontoforesis, como se describe en líneas generales en Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica), 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento del ojo, o de otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como pomada o crema tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede aplicarse con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De modo alternativo, la sustancia activa puede ser formulada con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la aplicación tópica en el ojo se encuentran las gotas para los ojos, en las cuales la sustancia activa está disuelta o suspendida en un portador adecuado, especialmente, en un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica comprenden pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que el excipiente es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partículas en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, suministrado del mismo modo que el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de la sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la administración por inhalación comprenden polvillo o nieblas de partículas finas que pueden ser obtenidas mediante diferentes tipos de dosificadores bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser aplicadas en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral se encuentran las soluciones inyectables estériles acuosas u no acuosas, los antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se isotoniza con la sangre del receptor por tratar; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones pueden ser suministradas en recipientes de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y botellitas selladas, y almacenadas en estado secado en frío (liofilizado), de modo que para la inyección sólo sea necesario agregar el líquido portante, por ejemplo, agua, momentos antes del uso. Las soluciones para inyección y suspensiones obtenidas acorde a la receta pueden ser obtenidas a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

35 Se entiende que las formulaciones pueden contener, además de los componentes mencionados, otros medios usuales en el área de la especialidad, en lo que respecta al tipo respectivo de formulación; por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado preciso de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su grado de dificultad, la composición de la formulación, así como de la vía de administración, y es determinada, finalmente, por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo, de carcinoma de 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, especialmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Es decir, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se hallaría, usualmente, entre 70 y 700 mg, asimismo, esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total por día sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológico funcional puede ser determinada como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención en sí. Se puede suponer que las dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados de enfermedades diferentes de los mencionados.

50

Son objeto de la invención, asimismo, los medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

El objeto de la invención es, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de

- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

10 El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

15 Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente, para seres humanos, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la tirosina quinasa. Entre estas enfermedades se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización (o angiogénesis), que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

20 La presente invención comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo del carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, el carcinoma del sistema linfático, el carcinoma de estómago, de laringe y pulmonar. Otro grupo preferido de formas de cáncer son la leucemia monocitaria, el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.

25 La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la cual interviene la angiogénesis.

Una enfermedad de ese tipo, asociada a la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular debido al envejecimiento y similares.

30 La utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias también es parte del alcance de la presente invención. Entre estas enfermedades inflamatorias se encuentran, por ejemplo, la artritis reumatoidea, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada y similares.

35 También se comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la tirosina quinasa o una afección asociada a la tirosina quinasa en un mamífero, en este procedimiento se suministra a un mamífero enfermo que requiere de dicho tratamiento una cantidad de acción terapéutica del compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva y puede ser determinada sin mayor dificultad por el especialista.

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

45 El procedimiento para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración macular por envejecimiento también es una parte integral de la invención. La utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis, también es parte de la presente invención.

La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina quinasa" hace referencia a los estados patológicos dependientes de la actividad de una o múltiples tirosina quinasa. Las tirosina quinasa participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas, la proliferación,

adhesión, y migración y diferenciación. Entre estas enfermedades asociadas a la actividad de la tirosina quinasas se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización, que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados a los pacientes para el tratamiento de cáncer, especialmente, tumores de crecimiento rápido.

Es objeto de la invención, por ello, la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juegan un papel la inhibición, regulación y/o
10 modulación de la trasducción de señales de quinasas.

Se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de las tirosina quinasas, a través de los
15 compuestos acordes a la reivindicación I.

Es especialmente preferido el uso para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de las Met-quininas, a través de los compuestos acordes a la reivindicación 1. Es preferida, sobre todo, la utilización para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

20 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de los tumores de pulmón, del epitelio pavimentoso, de la vejiga, de estómago, de riñón, de cuello y cabeza, de esófago, de cuello de útero, de glándula tiroideas, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de laringe.

El tumor sólido también es seleccionado, preferentemente, del conjunto del adenocarcinoma pulmonar, del adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas, del cáncer de páncreas, de glioblastomas, carcinoma de colon y
25 carcinoma de mama.

Se prefiere, además, la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunológico, preferentemente, para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

30 Los compuestos de la fórmula I publicados pueden ser suministrados junto con otros agentes terapéuticos, inclusive los anticancerígenos. En este contexto, el término "anticancerígenos" comprende todo agente que puede ser suministrado a un paciente con cáncer a los fines de su tratamiento.

El tratamiento anticancerígeno definido aquí puede ser utilizado como única terapia o comprender adicionalmente al compuesto acorde a la invención una cirugía o terapia de rayos o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede comprender una o múltiples de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

35 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/que dañan el ADN y sus combinaciones, como las utilizadas en la oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como flúorpirimidina, como 5-flúoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina,
40 daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores celulares (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinide);

45 (ii) agentes zitóxicos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y yodoxifen), agentes que disminuyen la regulación del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestán) e inhibidores de la 5- α - reductasa, como
50 finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células tumorales (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función de receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

5 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, dichos inhibidores comprenden, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, anticuerpos anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-flúorfenil)-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-flúorfenil)-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento que provienen de las plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

15 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular de las células endoteliales bevacizumab [Avastin™], compuestos como los presentados en las declaraciones de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrin- $\alpha v \beta$ y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos presentados en las declaraciones de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

20 (vii) terapias antisense, por ejemplo, aquellas que están orientadas contra las diana enumeradas, como ISIS 2503, una anti-ras-antisense;

25 (viii) ensayos terapéuticos genéticos, inclusive, por ejemplo, ensayos para reemplazar los genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2 modificado, ensayos GDEPT (terapia enzimática de profármaco genética dirigida o gene-directed enzyme pro-drug-therapy), que utilizan aquellas como citosindesaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitroreductasa, así como ensayos para incrementar la tolerancia del paciente respecto de la quimioterapia o la terapia de rayos, como la terapia de gen de resistencia multidroga; y

30 (ix) ensayos de inmunoterapia, inclusive, por ejemplo, ensayos ex-vivo y en-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor que estimula la colonia de granulocitos macrófagos, ensayos para reducir la anergia de células T, ensayos utilizando células inmunes, como células dendríticas transfectadas con citoquinas, ensayos utilizando líneas de células tumorales transfectadas con citoquina y ensayos utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

Preferentemente, pero no de manera exclusiva, los medicamentos de la siguiente tabla 1 se combinan con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agente de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	estreptozocina
	Clorambucil	Temozolomida
	Dacarbazina	semustina
Agente platino	Carmustina	
	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatina	Lobaplatina (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatina (Johnson Matthey)
	Tetraplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatina	SM-11355 (Sumitomo)
Antimetabolitos	Iproplatina	AP-5280 (Access)
	Azacidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluoruracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina

(continuación)

	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicitidina	Irofulveno (MGI Pharrna)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecanmesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecano (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecano	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxano (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrone (Novuspharrna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Análogo de la Rebecamicina (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharrna)	KW-2170 (Kyowa Hakkō)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomycin D)	Amonafide
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafide
	Deoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido de bleomicina
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiomicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolino-doxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agente antimetabólico	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colquicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomo halicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Profármaco CA-4 (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina -10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de la timidilato-sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)

(continuación)

	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafofamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	Apazicone (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumina + 32P (Isotope Solutions)	O6-Bencilguanina (Paligent)
	Timectacina (NewBiotics)	
	Edotreotide (Novartis)	
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	lonafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perillilo (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	Dicitrato de biricodar (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	
Inhibidores de la histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloioximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (Fujisawa)
	MS-275 (Schering AG)	
Inhibidores de metaloproteinasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
Inhibidores de la ribonucleosidreductasa	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	maltolato de galio (Titan)	Tezacitabin (Aventis)
	Triapina (Vion)	Didox (Molecules for Health)
agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptores de la endotelina-A	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD -4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Moduladores inmunológicos	Interferona	Terapia Dexosom (Anosys)
	Oncófagos (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	GMK (Progenics)	JSF-154 (Trogen)
	Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Norelin (Biostar)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	BLP-25 (Biomira)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	MGV (Progenics)
	Vacuna Synchrovax (CTL Immuno)	!3-Alethin (Dovetail)
	vacuna contra el melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)
	Vacuna p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilostradiol	Prednisolona
	clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolide
	Hidroxiprogesterona-caproato	Goserelina
	medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Bicalutamida
	Propionato de testosterona	Flutamida
	Fluoximesterona	Octreotida
	Metiltestosterona	Nilutamida

(continuación)

	Dietilstilbestrol	Mitotano
	Megestrol	P-04 (Novogen)
	Tamoxifeno	2-metoxiestradiol (EntreMed)
	Toremofina Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Pd-bacteriofeoforbido (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics)
	Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida	CEP- 701 (Cephalon)
	(Sugen/Pharmacia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
	Canertjinib (Pfizer)	Phenoxodiol O
	Squalamin (Genaera)	Trastuzumab
	SU5416 (Pharmacia)	(Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesin (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	(estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de RNA,
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	Dong-A)
	CapCell™ (estimulante CYP450 Bavarian Nordic)	Tirapazamina
	GCS-100 (agonista de gal3, GlycoGenesys)	(reductor, SRI International)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de Gastrina, Aphton)	N-acetilcisteína
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	(reductor, Zambon)
	PI-88 (inhibidor de heparinasa, Progen)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB,
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Encore)
	Histamina (agonista de receptor H2, Maxim)	3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Biotech)
	Cilengitid (integrina Antagonista, Merck KGaA)	Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo)
		131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
		Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
		Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
		Indisulam (estimulante de p53ribonucleasa, Eisai)
		Aplidin (inhibidor PPT,

(continuación)

		PharmaMar)
	SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (anticuerpos CD20,
	CCI-779 (inhibidor de la mTOR quinasa, Wyeth)	Genentech) Gemtuzumab (anticuerpos CD33,
	Exisulinda (inhibidor PDE-V, Cell Pathways)	Wyeth Ayerst)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (intensificador hematopoyético,
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	Pharmagenesis)
	WX-UK1	Immunol™ (enjuague bucal de triclosan,
	(activador-inhibidor de plasminogeno, Willex)	Endo)
	PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences)	Triacetiluridina (profármaco de uridina
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	Wellstat)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	SN-4071 (agente de sarcoma,
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Signature BioScience)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS
	Midostaurina (inhibidor PKC, Novartis)	Biomedix)
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	PCK-3145 (estimulante de la apoptosis,
	CDA-II (estimulante de la apoptosis, Everlife)	Procyon)
	SDX-101 (estimulante de la apoptosis, Salmedix)	Doranidazol (estimulante de la apoptosis, Pola)
	Ceflatonina (estimulante de la apoptosis, ChemGenex)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
		MX6 (estimulante de la apoptosis, MAXIA)
		Apomina (estimulante de la apoptosis, ILEX Oncology)
		Urocidina (estimulante de la apoptosis, Bioniche)
		Ro-31-7453 (estimulante de la apoptosis, La Roche)
		Brostalicina (estimulante de la apoptosis, Pharmacia)
Agente de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	estreptozocina
	Clorambucil	Temozolomida
	Dacarbazina	semustina
	Carmustina	
Agente platino	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatina	Lobaplatina (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatina (Johnson Matthey)
	Tetraplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatina	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatina	AP-5280 (Access)

(continuación)

Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluoruracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicitidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato Idatrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
		Etinilcitidina (Taiho)
	Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina
Epirubicina		Exatecanmesilato (Daiichi)
Etopóxido		Quinamed (ChemGenex)
Tenipóxido o mitoxantrona		Gimatecano (Sigma- Tau)
Irinotecano (CPT-11)		Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
7-etil-10-hidoxicamptotecina		TAS-103 (Taiho)
Topotecano		Elsamitruцина (Spectrum)
Dexrazoxano (TopoTarget)		J-107088 (Merck & Co)
Pixantrone (Novuspharma)		BNP-1350 (BioNumerik)
Análogo de la Rebecamicina (Exelixis)		CKD-602 (Chong Kun Dang)
BBR-3576 (Novuspharma)		KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomycin D)	Amonafide
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafide
	Deoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido de bleomicina
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
	Agente antimetabólico	Paclitaxel
Docetaxel		(GlaxoSmithKline)
Colquicina		E7010 (Abbott)
Vinblastina		PG-TXL (Cell Therapeutics)
Vincristina		IDN 5109 (Bayer)
Vinorelbina		A 105972 (Abbott)
Vindesina		A 204197 (Abbott)
Dolastatina 10 (NCI)		LU 223651 (BASF)
Rizoxina (Fujisawa)		D 24851 (ASTA Medica)
Mivobulina (Warner- Lambert)		ER-86526 (Eisai)
Cemadotina (BASF)		Combretastatina A4 (BMS)
RPR 109881A (Aventis)		Isohomo halicondrina-B (PharmaMar)
TXD 258 (Aventis)		ZD 6126 (AstraZeneca)
Epotilona B (Novartis)		PEG-Paclitaxel (Enzon)
T 900607 (Tularik)		AZ10992 (Asahi)
T 138067 (Tularik)		IDN-5109 (Indena)
Criptoficina 52 (Eli Lilly)		AVLB (Prescient NeuroPharma)
Vinflunina (Fabre)		Azaepotilona B (BMS)
Auristatina PE (Teikoku Hormone)		BNP- 7787 (BioNumerik)
BMS 247550 (BMS)		Profármaco CA-4 (OXiGENE)
BMS 184476 (BMS)	Dolastatina -10 (Nrh)	
BMS 188797 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)	
Taxoprexina (Protarga)		

(continuación)

Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores del timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafofamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	Apazicone (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumina + 32P (Isotope Solutions)	
	Timectacina (NewBiotics)	O6-Bencilguanina (Paligent)
	Edotreotide (Novartis)	
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	Ionafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perillilo (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	Dicitrato de biricodar (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloioximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (FujiSawa)
	MS-275 (Schering AG)	
Inhibidores de metaloproteinasas	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
Inhibidores de la ribonucleosidreductasa	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	maltolato de galio (Titan)	Tezacitabin (Aventis)
	Triapina (Vion)	Didox (Molecules for Health)
agonistas / antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptores de la endotelina-A	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD -4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Moduladores inmunológicos	Oncófagos (Antigenics)	Terapia Dexosom (Anosys)
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira)	
	CTP-37 (AVI BioPharma)	JSF-154 (Tragen)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Vacuna contra el cáncer (Intercell)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	Norelin (Biostar)
	Vacuna Synchrovax (CTL Immuno)	BLP-25 (Biomira)
	vacuna contra el melanoma (CTL Immuno)	MGV (Progenics)
	Vacuna p21-RAS (GemVax)	!3-Alethin (Dovetail)
		CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonal y antihormonal	Estrógenos	Prednisona
	estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilostradiol	Prednisolona
	clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolide
	caproato de hidroxiprogesterona	Goserelina
	medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Bicalutamida
	Propionato de testosterona	Flutamida

(continuación)

	Fluoximesterona	Octreotida
	Metiltestosterona	Nilutamida
	Dietilstilbestrol	Mitotano
	Megestrol	P-04 (Novogen)
	Tamoxifeno	2-metoxiestradiol (EntreMed)
	Toremofina	Arzoxifeno (Eli Lilly)
	Dexametasona	
Agente fotodinámico	Talaporfina (Light Sciences)	Pd-bacteriofeoforbido (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics)
	Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomid (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertinib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Squalamin (Genaera)	Phenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PK1166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesin (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de RNA,
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Dong-A)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	Tirapazamina
	CapCell™ (estimulante CYP450 Bavarian Nordic)	(reductor, SRI International)
	GCS-100 (agonista de gal3, GlycoGenesys)	N-acetilcisteína (reductor, Zambon)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de Gastrina, Apton)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active Biotech)
	PI-88 (inhibidor de heparinasa, Progen)	Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo)
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	Histamina (agonista de receptor histamina H2)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
		Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
		Indisulam (estimulante de p53ribonucleasa, Eisai)
		Aplidin (inhibidor PPT, PharmaMar)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	PharmaMar)
	Cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)
	SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33, Wyeth Ayerst)

(continuación)

	CCI-779 (inhibidor de la mTOR quinasa, Wyeth)	PG2 (intensificador hematopoyético, Pharmagenesis)
	Exisulinda (inhibidor PDE-V, Cell Pathways)	
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immuno1™ (enjuague bucal Triclosan,
	(activador-inhibidor de plasminogeno, Wilex)	Endo)
	PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences)	Triacetiluridina (profármaco de uridina,
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	Wellstat)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	BioScience)
	PT-100	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS
	(agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	Biomedix)
	Midostaurina (inhibidor PKC, Novartis)	PCK-3145 (estimulante de la apoptosis
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Procyon)
	CDA-II (estimulante de la apoptosis, Everlife)	Doranidazol (estimulante de la apoptosis,
	SDX-101 (estimulante de la apoptosis, Salmedix)	Pola)
	Ceflatonina (estimulante de la apoptosis, ChemGenex)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
		MX6 (estimulante de la apoptosis, MAXIA)
		Apomina (estimulante de la apoptosis, ILEX Oncology)
		Urocidina (estimulante de la apoptosis, Bioniche)
		Ro-31-7453 (estimulante de la apoptosis, La Roche)
		Brostalicina (estimulante de la apoptosis, Pharmacia)

5 Un tratamiento común de este tipo puede lograrse mediante dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación utilizan los compuestos acordes a la invención.

ENSAYOS

10 Los compuestos de la fórmula I, descritos en los ejemplos, se evaluaron en los análisis descritos en adelante, y se descubrió que presentan una acción inhibitoria de la quinasa. Otros análisis se conocen por la literatura y podrían ser realizados de manera simple por el especialista (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 la Met quinasa

15 La Met quinasa se expresa, acorde a las indicaciones del fabricante (Met, active, Upstate, n° de catálogo 14-526) y a los fines de la producción proteica, en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y la posterior purificación por cromatografía de afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

20 Para la medición de la actividad de la quinasa se pueden utilizar diferentes sistemas de medición disponibles. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el procedimiento de análisis Flash Plate o la prueba de enlace de filtros, se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP marcado (³²P-ATP, ³³P-ATP). Si existe una relación inhibitoria no se puede comprobar ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

25 Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho- AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.). Procedimiento Flashplate (Met quinasa):

30 Se utilizaron como placas de prueba las placas de microtitulación Flashplate® de 96 pocillos de la empresa Perkin Eimer (n° de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se pipetan los componentes de la reacción de quinasa descrita más adelante.

5 La Met quinasa y el sustrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ³³PATP marcado radioactivamente en presencia y ausencia de sustancias de prueba en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente, durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de 60mM de EDTA. Tras la incubación, durante otros 30 minutos, a temperatura ambiente, se extraen por absorción los residuos y los pocillos son lavados tres veces con, respectivamente, 200 µl de una solución al 0,9 % de NaCl. La medición de la radioactividad ligada se lleva a cabo mediante un equipo de medición de escintilación (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

10 Como valor pleno se utiliza la reacción de quinasa sin inhibidor. Éste debería aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico cero se utiliza la estaurosporina con una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (IC50) se lleva a cabo utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de la quinasa por pocillo:

30 µl de búfer de ensayo

10 µl de la sustancia a evaluar en el búfer de ensayo, con 10 % de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0,35 µCi ³³P-ATP)

15 50 µl de mezcla de Met quinasa/sustrato en el búfer de ensayo;

(10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Soluciones utilizadas:

- Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

20 3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

pH= 7,5 (regular con hidróxido de sodio)

25 - Solución de detención:

60 mM de titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin Elmer

- Met quinasa: Upstate, nº de catálogo 14-526, Stock 1 Pg/10 PI; act espec.

actividad 954 U/mg;

30 - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma nº de cat. P1152

35 En adelante, y anteriormente, todas las indicaciones de temperatura se efectúan en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento usual" significa: En caso de ser necesario, se agrega agua, en caso de ser necesario, se regulan, según la constitución del producto final, los valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M⁺

FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o ionización química por presión atmosférica- espectroscopía de masa) (M+H)+.

Tiempo de retención RT [min] : La determinación se lleva a cabo con HPLC

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

5 Eluyentes:

Eluyente A: 0,1 M de NaH₂PO₄ acuoso

Eluyente B: Acetonitrilo + 10 % de agua

Tasa de flujo: 4 ml/min

Gradiente:

10 0 min 1 % de B

1 min 1 % de B

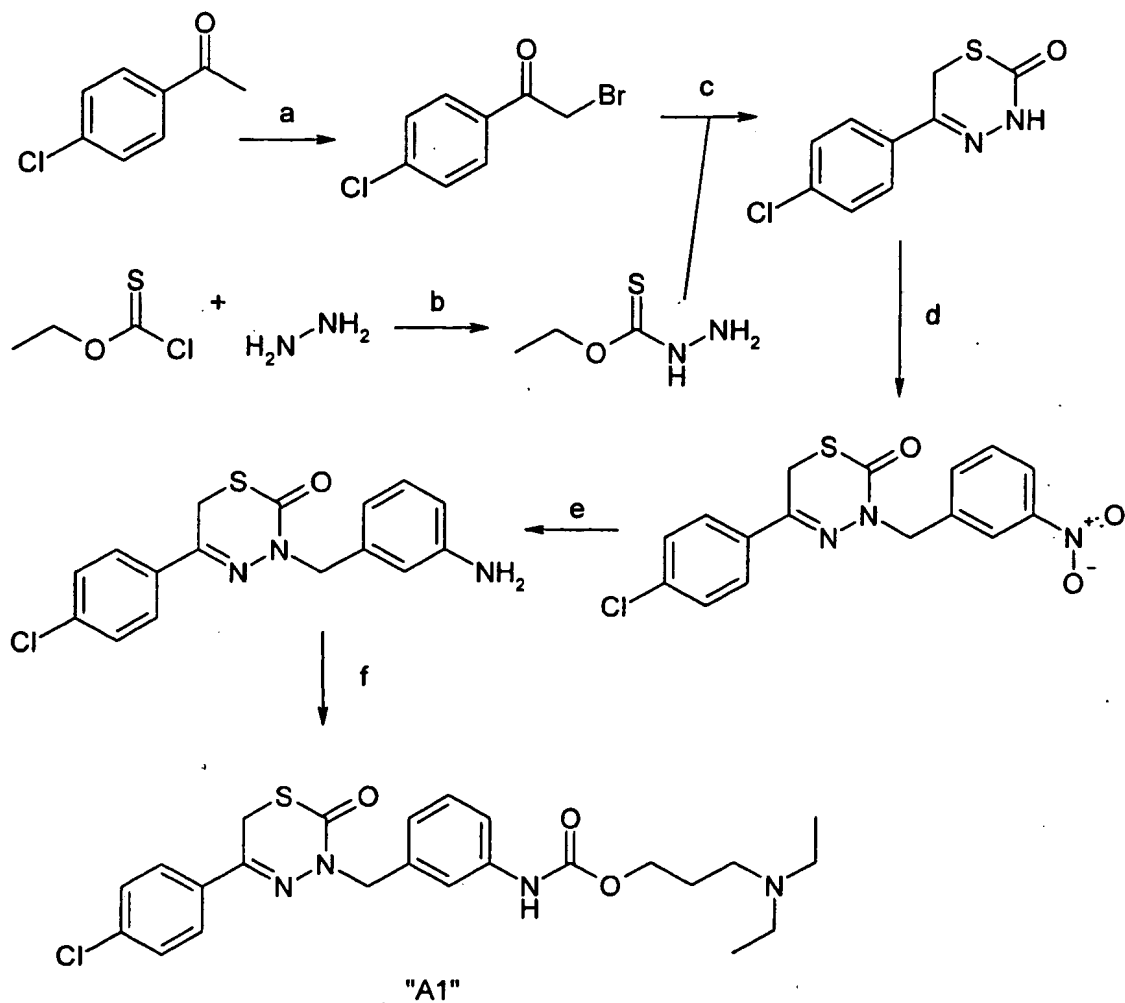
7 min 99 % de B

8 min 99 % de B

Longitud de onda (detección): 220 nm

15 **Ejemplo 1**

La obtención de 3- dietilamino-propiléster de ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-2-oxo-6*H*-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-carbámico ("A1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema



a) en tanto las haloacetofenonas requeridas no estén disponibles en el mercado se pueden obtener de modo análogo al siguientes procedimiento de síntesis:

5 En un matraz de tres cuellos de 250 ml, provisto de agitador magnético, refrigerador, termómetro, embudo de goteo con compensación de presión y tubo de secado, se disuelven 5,57 g de 3,4-dimetoxiacetofenona en 60 ml de dietiléter y 30 ml 1,4-dioxano y a temperatura ambiente se agregaron por goteo 1,54 ml de bromo bajo agitación, en donde al poco tiempo se formó una precipitación. Se continua agitando 1 h a temperatura ambiente, en donde se disuelve nuevamente la precipitación, la temperatura se incrementa en 3 °C y se obtiene una solución transparente, de color amarillo claro. Ésta es vertida sobre hielo, se mezcló bien y se aspiró la precipitación formada entre las fases. Se lava con agua y luego con una cantidad reducida de éter MTB y luego es secada (=K1). La lejía madre se extrae con éter MTB, se seca, se filtra y se extrae. El producto obtenido es triturado con éteres MTB, se aspira y se seca (=K2). K1 y K2 se reúnen. Se obtiene 2'-bromo-4-cloro-acetofenona, F. 91=92°; rendimiento: 5,88 g (76%)

15 b) a una solución de 25,65 g de potasio-O-etilditiocarbonato en 24 ml de agua se agregaron lentamente por goteo 8,09 ml de hidróxido de hidrazinio y se agitó 6 h a temperatura ambiente. Se deja reposar 16 h a temperatura ambiente, se agregan 12 ml de agua y se extrae con éter. Las fases de éter reunidas se secan, filtran y extraen.

Se obtienen 16,4 g de etiléster de ácido hidrazincarbotiónico.

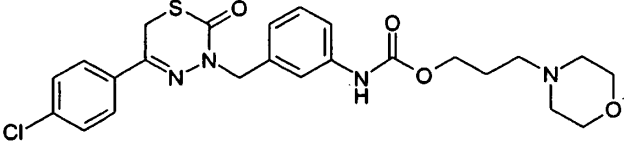
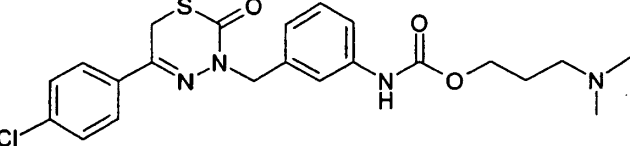
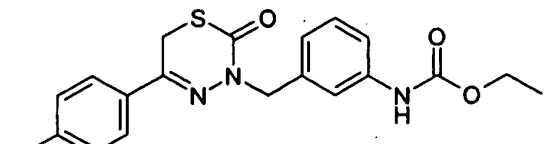
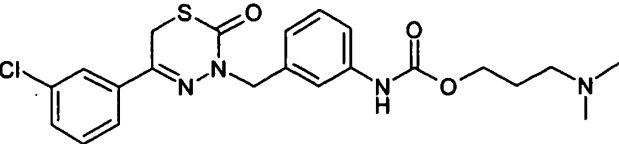
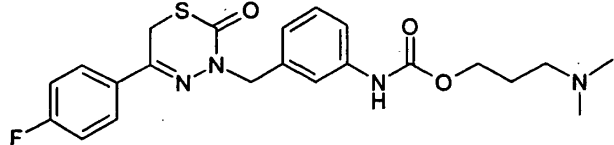
20 c) Una solución de 10,04 g de 2'-bromo-4-cloroacetofenona (43 mmol) en 40 ml de acetonitrilo se mezcla con 5,17 g de etiléster de ácido hidrazina carbotiónico (43 mmol) y se agita 3 h a temperatura ambiente, en donde se forma paulatinamente una precipitación. La mezcla de reacción se aspira, se lava con un poco de acetonitrilo y luego se lava y se seca con éter. Se obtienen 6,59 g (68%) de 5-(4-clorofenil)-3,6-dihidro[1,3,4]tiadiazin-2-ona.

- 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 agregan 4,19 g de bromuro de 3-nitrobencilo y 9,95 g de carbonato de potasio y se agita 2h a 80°. Se vierte en agua, se extrae 2x veces con dietiléter, se seca, se filtra y se extrae. El producto obtenido se mezcla con un poco de dietiléter, se cristaliza y se seca en un armario de 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 posteriormente se agregan 1,3 g de RaNi. Posteriormente se lleva a cabo la introducción de hidrógeno hasta que no se pueda detectar más el educto. Para el procesamiento el catalizador se extrae por filtración, se lava con THF y la materia filtrada se reduce hasta su secado y se cristaliza a partir de diclorometano/dietiléter.
- 10 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) 199 mg (0,6 mmol) de 3-(3-amino-bencil)-5-(4-cloro-fenilo)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona se disuelven en en 4 ml de THF en un recipiente multiagitador de 8 ml, se agregan 107 ml de diisopropiltilamina, se refrigera en un baño de agua y hielo, se agregan por goteo 78 ml de cloroformiato de isopropilideno y posteriormente se agita durante 1 h a 70 °C. Luego se refrigera a temperatura ambiente y se agregan 107 ml (0,72 mmol) de 3-dietilamino-propan-1-ol y se somete 96 h a reflujo. Para el procesamiento se disuelve la mezcla de reacción con ml de diclorometano, se agita con 20 ml de 1 N de HCl y 20 ml de 2 N de NaOH, se seca con sulfato de sodio, se extrae y se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol: 9:1). Las fracciones que contienen el producto se extraen y se cristalizan a partir de dietiléter/éter de petróleo 40-60. Se obtienen 128mg de 3-dietilaminopropiléster de ácido {3-[5-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-carbamínico ("A1"), F. 115-117°;
- 15
- 20 HPLC (100 %): RT : 4,67 min.

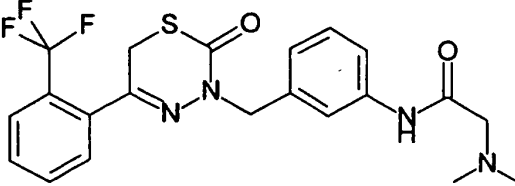
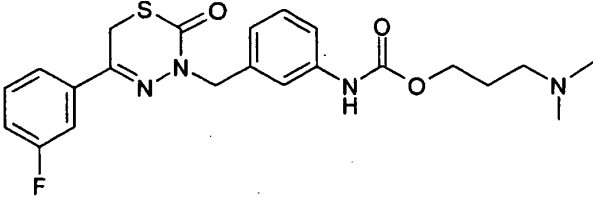
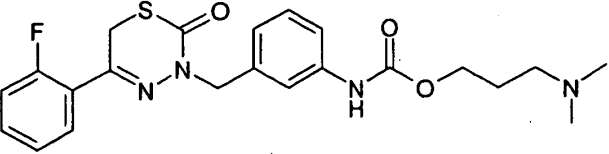
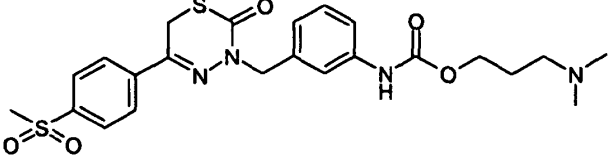
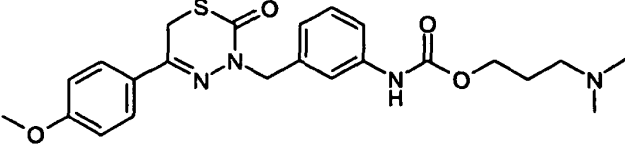
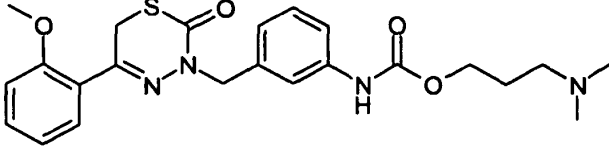
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

Nº	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A2"		157-158°
	1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.680 (S, 1H), 7.849 (D, 2H), 7.546 (D, 2H), 7.475 (S, 1H), 7.394 (D, 1H), 7.235 (T, 1H), 6.960 (D, 1H), 4.993 (S, 2H) 4.803 (T, 1H), 4.331 (S, 2H), 4.093 (T, 2H), 3.614 (D, 2H)	
"A3"		70-105 (desintegración; formación de gas); 4,56
"A4"		112-117 (desintegración; formación gas); 4,53
	1H NMR (250 MHz, OMSO-d6) δ 9.719 (S, 1H), 7.856 (D, 2H), 7.558 (D, 2H), 7.472 (S, 1H), 7.400 (D, 1H), 7.253 (T, 1H), 6.982 (D, 1H), 5.003 (S, 2H), 4.347 (S, 2H), 4.046 (M!, 2H), 2.985-2.621 (M, 7H), 2.556 (S, 3H), 2,038 (M, 1H), 1.639 (M, 1H)	

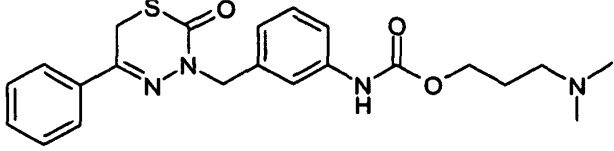
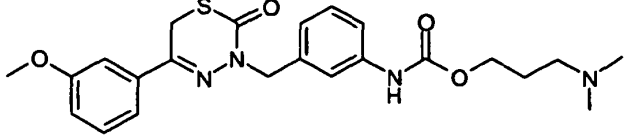
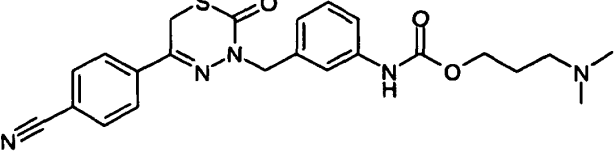
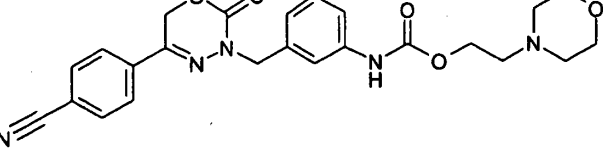
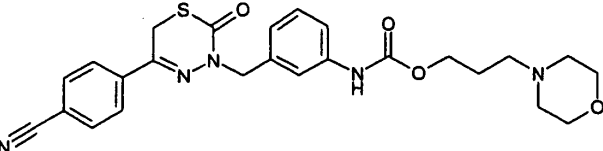
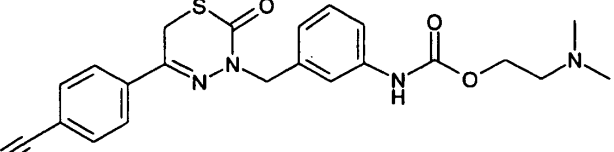
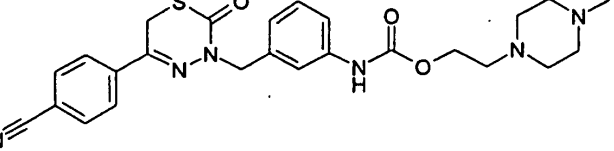
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A5"		106-107; 4,59
"A6"		96-97; 4,59
"A7"		155-156; 5,84
"A8"		59-61; 4,59
	<p>1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.623 (S, 1H), 7.819 (M1, 2H), 7.522 (M, 3H), 7.385 (DB, 1H), 7.240 (T, 1H), 6.967 (D, 1H), 5.005 (S, 2H), 4.346 (S, 2H), 4.108 (T, 2H), 2.553 (T, 2H), 2.325 (S, 6H), 1.830 (M, 2H)</p>	
"A9"		66-68; 4,27
	<p>1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.583 (S, 1H), 7.888 (M+, 2H), 7.473(SB, 1H), 7.300 (M1, 4H), 6.963 (D, 1H), 4.986 (S, 2H), 4.324 (S, 2H), 4.093 (T, 2H), 2.335 (T, 2H), 2.160 (S, 6H), 1.767 (M, 2H)</p>	

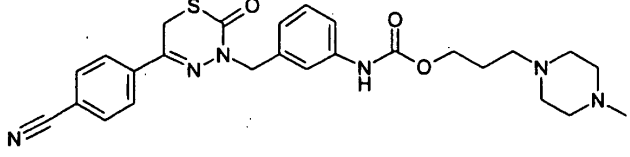
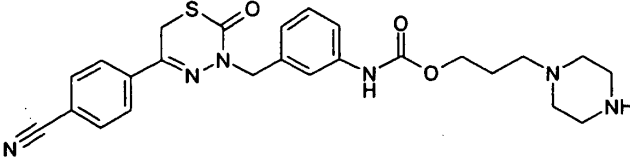
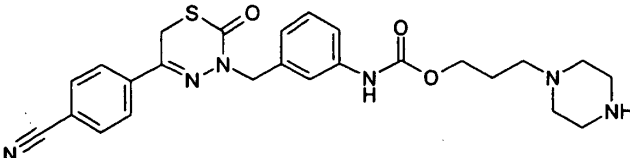
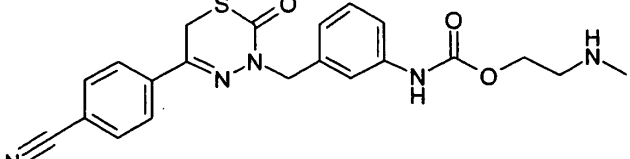
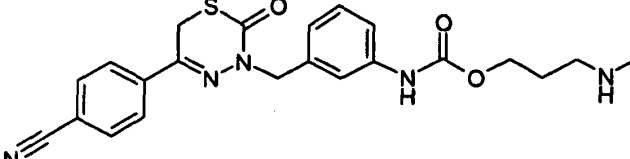
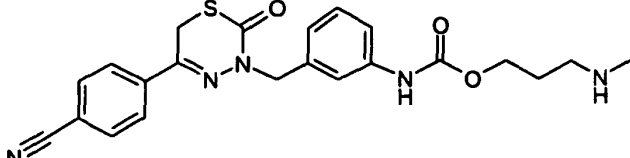
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A10"		
"A11"		61-64
"A12"		
"A14"		167-168
"A16"		59-65
"A17"		58-64

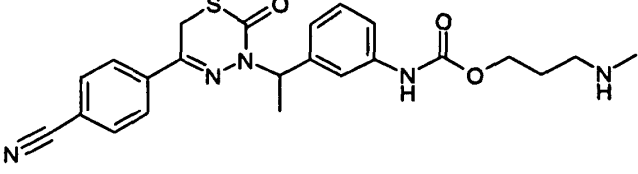
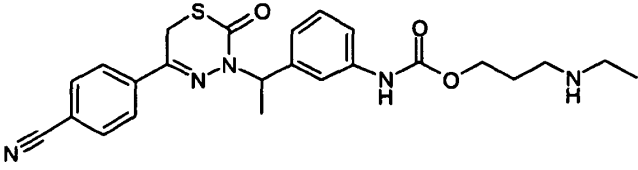
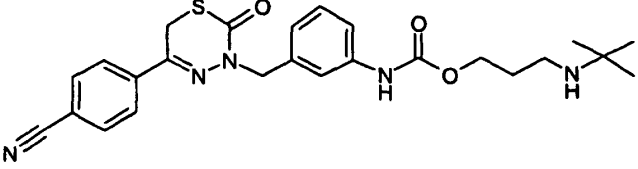
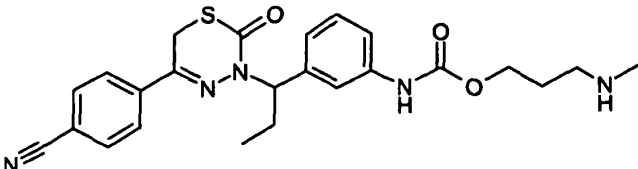
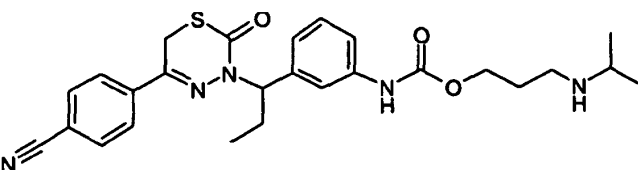
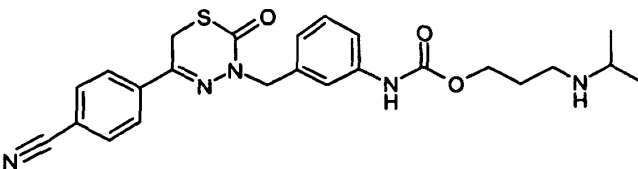
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A18"		58-63
"A19"		56-62
"A20"		94-95
"A21"		
"A22"		117-119
"A23"		101-103
"A24"		

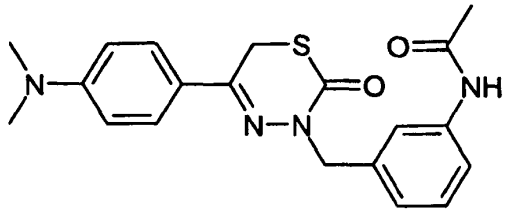
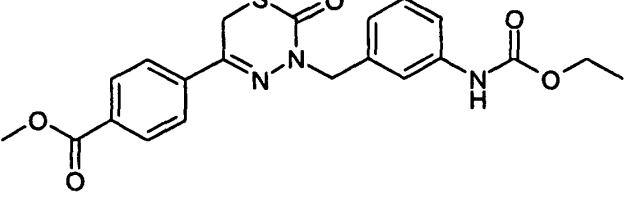
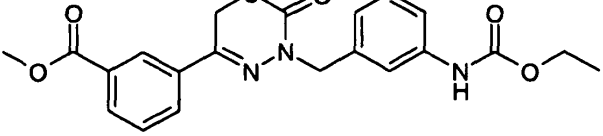
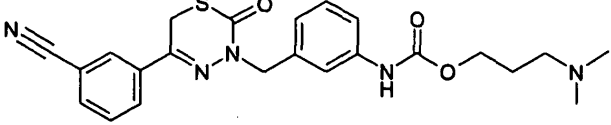
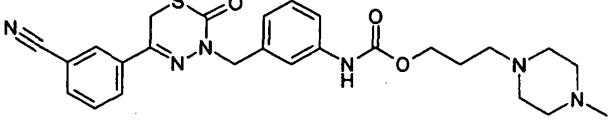
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A25"		
"A26"		
"A27"		65-68
"A28"		74-76
"A32"		123-124
"A33"		93-94

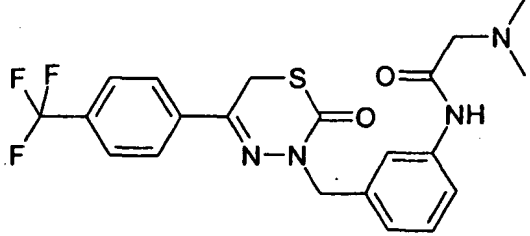
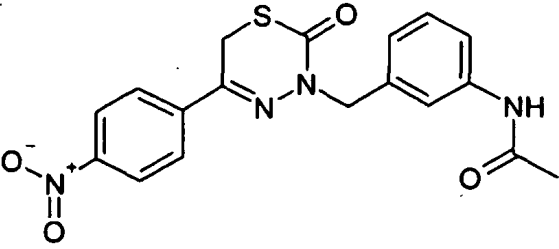
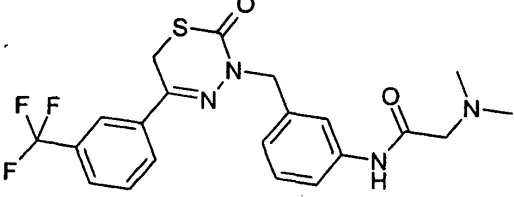
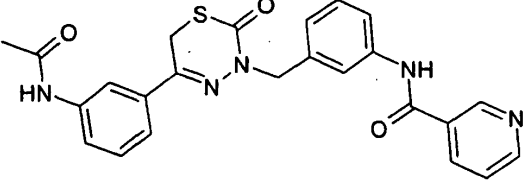
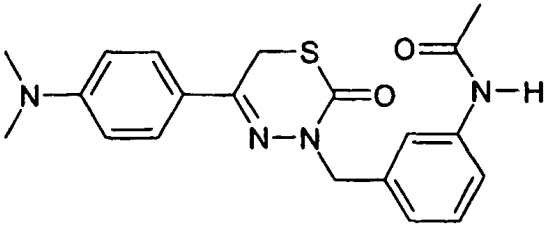
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A34"		
"A35"		
"A36"		
"A37"		
"A38"		
"A39"		

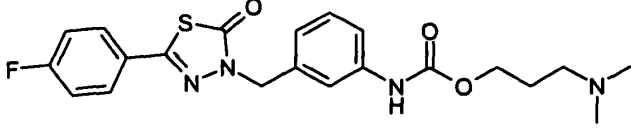
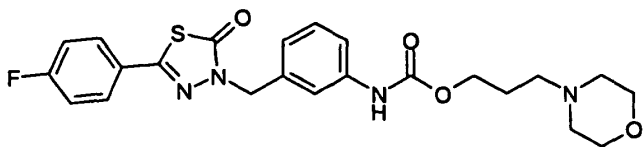
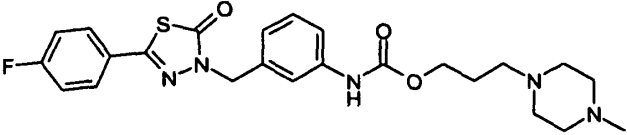
(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A40"		
"A42"		153-154
"A43"		116-117
"A44"		
"A45"		

(continuación)

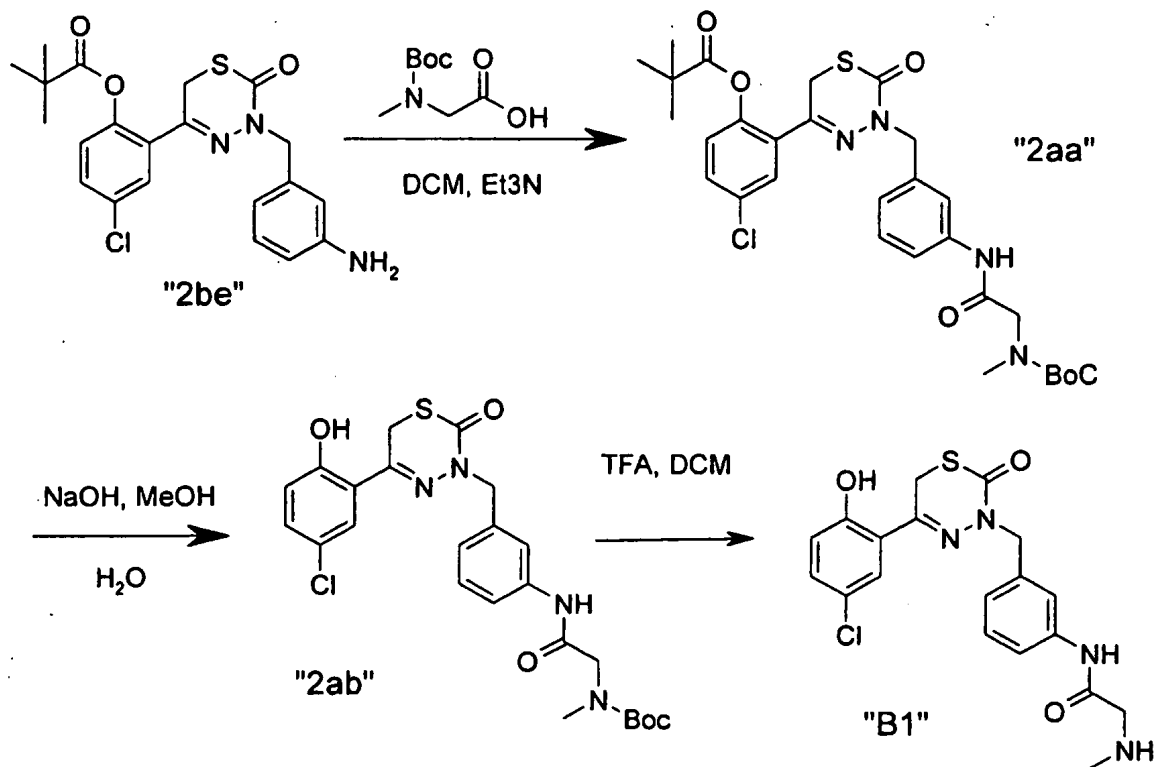
No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A46"		
"A47"		
"A48"		
"A49"		
"A50"		

(continuación)

No	Estructura	F. [°C]; RT [min]
"A51"		
"A52"		
"A53"		
	<p>1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.636 (s, 1H), 7.784 (m, 2H), 7.461 (sb, 1H), 7.424 (d, 1H), 7.371 (m, 2H), 7.281 (m, 1H), 6.970 (d, 1H), 5.100 (s, 2H), 4.090 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.356 (m, 8H), 2.157 (s, 3H), 1.759 (dd, 2H)</p>	

Ejemplo 2a

- 5 La obtención del ejemplo de comparación N-{3-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-2-metilamino-acetamida ("B1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema



5 2a.1 A una solución de 260 mg de EDCI HCl [N-etilo-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida] y 169 mg de DMAP (dimetilaminopiridina) en 20 ml de diclorometano y 3 gotas de DMF se agregan 87,6 mg de Boc-N-metilglicina y se agita durante 30 minutos. Luego se agrega una solución de 200 mg de "2be" (del ejemplo 2b) en diclorometano y se agita 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se procede de manera habitual y se obtiene "2aa".

2a.2 A una solución de 150 mg de "2aa" en 10 ml de etanol se agregan, a 0°, 10 ml de un solución al 20 % de KOH. Se agita 10 minutos a temperatura ambiente, se procesa de manera usual y se obtiene "2ab". Éste se disuelve en diclorometano, se agregan, a 0°, 2 ml de TFA y se agita 20 minutos a temperatura ambiente. Se procede de manera habitual y se obtiene "B1".

10 De manera análoga a la obtención de "B1" se obtienen los siguientes compuestos

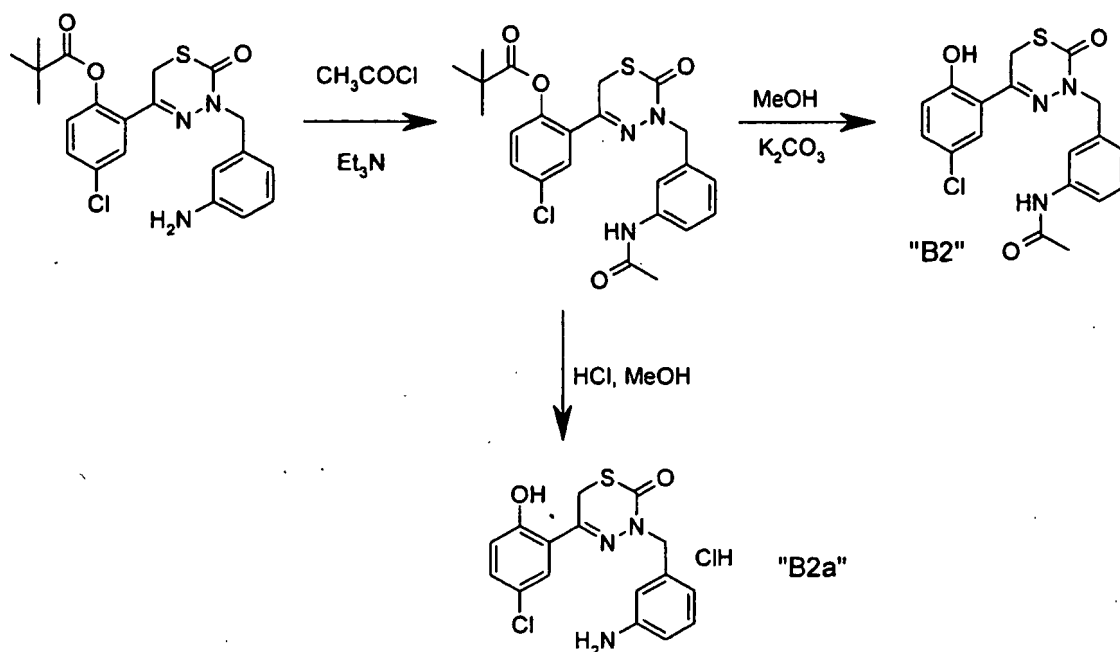
N°	estructura	F. [°C]; RT [min]
"B7"		

(continuación)

No	estructura	F. [°C]; RT [min]
"B8"		
"B9"		

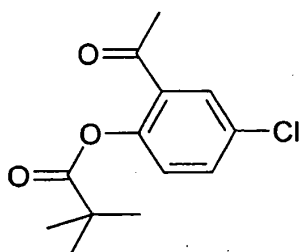
Ejemplo 2b

- 5 La obtención del ejemplo de comparación N-{3-[5-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-2-oxo-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil]-fenil}-acetamida ("B2") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema



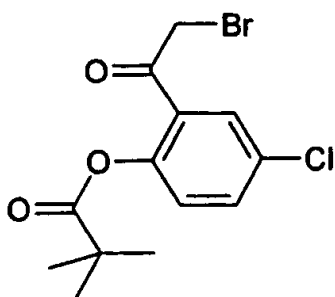
10

2b.1 A una solución de 15 g de 4-cloro-2-hidroxi-acetofenona en 300 ml de diclorometano se agregan por goteo 17,8 g de trietilamina y se refrigera a 0°. Se agregan 12,72 g de cloruro de pivalilo y se agita 16 horas a atmósfera N₂. Se procede de manera habitual y se obtiene "2ba"



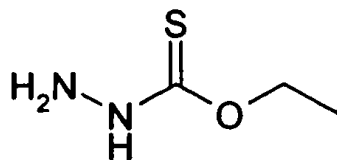
"2ba" .

2b.2 A una solución de 25 g de "2ba" de 600 ml de 1,4-dioxano se agrega por goteo a 0° una solución de 15,68 g de bromo en 200 ml de 1,4-dioxano. Se agita 3 horas y se procesa de manera habitual. Se obtiene "2bb"

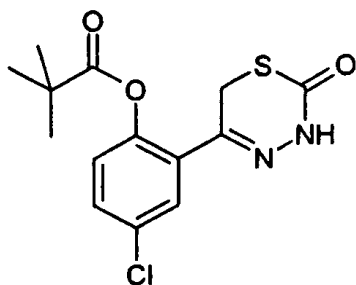


"2bb" .

- 5 2b.3 A una solución de 45 g de "2bb" en 400 ml de terc.-butanol se agrega una solución de 16,21 g de O-etil-hidrazincarbotoato



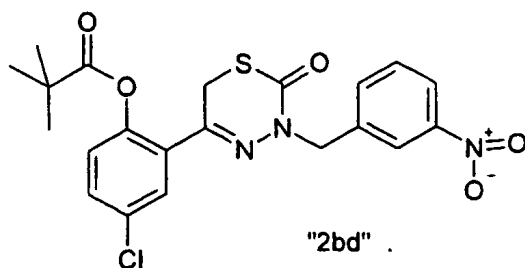
en 100 ml de terc.-butanol. Se lleva a ebullición durante 16 horas a 80° en atmósfera de N₂. Se refrigera, se procesa de manera usual y se obtiene



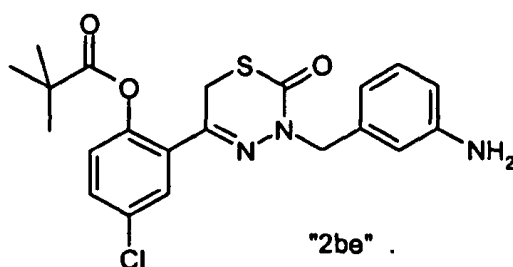
"2bc" .

10

2b.4 A una mezcla de 5,075 g de carbonato de potasio en 40 ml de DMF se agregan 4 g de "2bc" y se agita 30 minutos. Luego se agrega una solución de 2,64 g de bromuro de m-nitrobencilo en DMF y se agitó 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se procesa de manera habitual, se purifica con cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 95: 5) y se obtiene 1,2 g de "2bd"

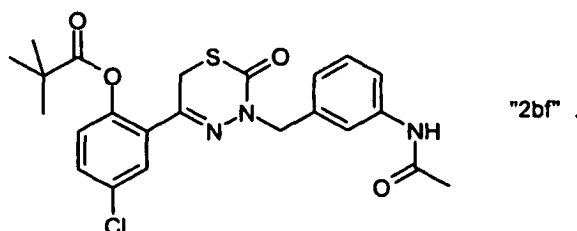


2b.5 A una solución de 1,8 g de "2bd" en 20 ml de metanol se agrega una solución de 1,87 g de NH_4Cl en 10 ml de agua. Se agrega 1,3 g de polvo de hierro y se lleva a ebullición durante 3 horas bajo reflujo. Se refrigera se filtra y se procede de manera usual, obteniendo 900 mg de "2be"



5

2b.6 A una suspensión de 16,6 mg de NaH (60 % en aceite mineral) en THF se agregan, a 0° , 27,2 mg de acetilcloruro y una solución de 150 mg de "2be" en THF. Se agita 16 horas a temperatura ambiente, se procesa de manera usual y se obtienen 120mg de "2bf".



10 2b.7 A una solución de 120 mg de "2bf" en 10 ml de etanol se agregan, a 0° 10 ml, una solución etanólica de KOH al 20 %. Se agita 10 minutos a temperatura ambiente, se procesa de manera usual y se obtienen 60 mg de "B2".

De manera análoga a la obtención de "B2" se obtienen los siguientes compuestos

Nº	estructura	F. [$^\circ\text{C}$]; RT [min]
"B6"		

Datos farmacológicos

Inhibición de la Met-quinasa

Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ (enzima)
Nº	
"A6"	A
"A7"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A17"	A
"A20"	A
"A33"	A
"B1"	A
"B2"	A
"B6"	A

5 IC₅₀: 10 nM - 1 µM = A

1 µM-10µM=B

> 10 mM = C

Los siguientes ejemplos corresponden a medicamentos:

Ejemplo A: Frascos para inyección

- 10 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de disodio hidrógeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 N de ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 15 Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 20 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Pastillas

5 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E, se prensan los comprimidos que luego son revestidos de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

10 **Ejemplo G: Cápsulas**

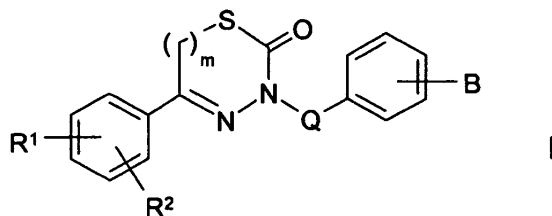
2 kg de sustancia activa de la fórmula I se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

15 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

- 5 R^1 es 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 es H,

B es $NHCOO(CH_2)_nR^3$ o $NHCO(CH_2)_nR^3$,

Q no está presente o es un alquileo lineal o de cadena ramificada con 1-4 átomos de C,

- 10 R^3 es R^1 , Het o un alquilo insustituido o mono, bi, tri o tetrasustituido por R^4 con 1-6 átomos de C un cicloalquilo con 3-8 átomos de C,

R^4 es 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,

- 15 Het es un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por R^4 , CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C,

- 20 Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0 o 1

n es 0, 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

- 25 2. Compuestos conforme a la reivindicación 1, en donde

R^1 es H, Hal, A, OH, OA, SO_2A , CN, NO_2 , COOA o COOH,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos conforme a la reivindicación 1 o 2, en donde

- 30 Het es un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser insustituido o mono o bisustituido por A,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

Q es CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃),

5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

R³ es Het o un alquilo insustituído o mono, bi, tri o tetrasustituído por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C,

10 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

R⁴ es OH, NH₂, NHA o NAA',

15 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7,

en donde Het es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, piperazinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o indazolilo,

en donde los radicales también pueden estar mono o bisustituídos por A,

25 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde

R¹ es H, Hal, A, OH, OA, SO₂A, CN, NO₂, COOA o COOH,

R² es H,

30 B es NHCOO(CH₂)_nR³ o NHCO(CH₂)_nR³,

Q es CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₂CH₃),

R³ es Het o un alquilo insustituído o mono, bi, tri o tetrasustituído por R⁴ con 1-6 átomos de C o un cicloalquilo con 3-8 átomos de C,

R⁴ es OH, NH², NHA o NAA',

35 A, A' es, respectivamente e independientemente entre sí, un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

Het es un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos N y/u O que

que puede ser insustituído o estar mono o bisustituído por A,

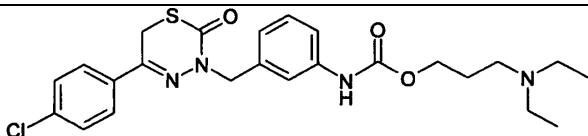
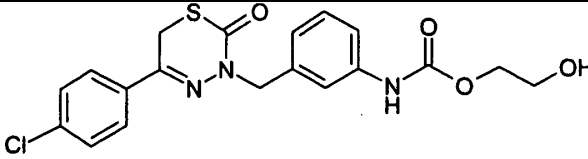
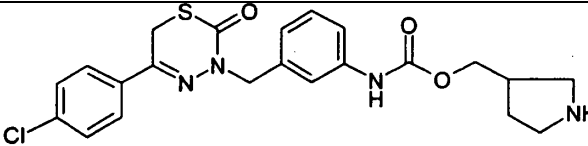
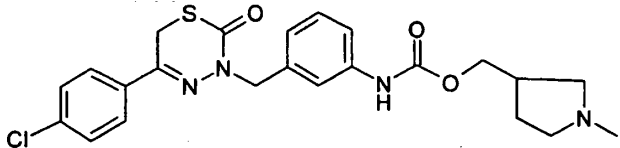
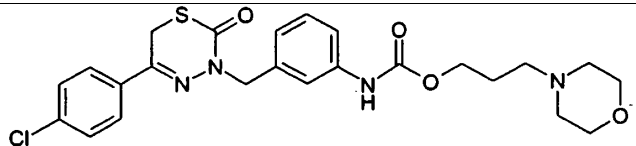
Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0 o 1

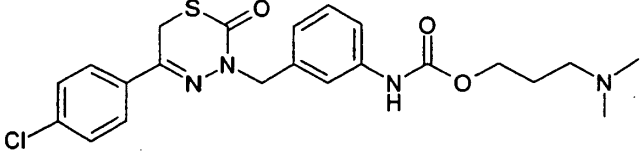
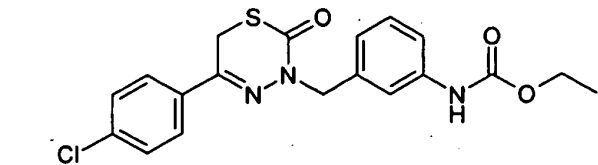
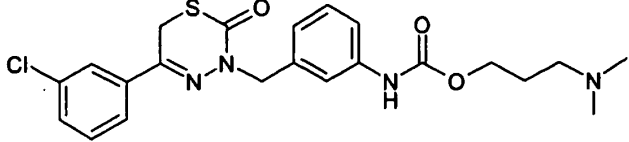
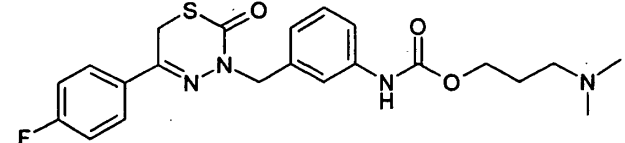
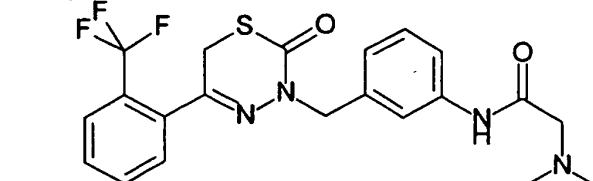
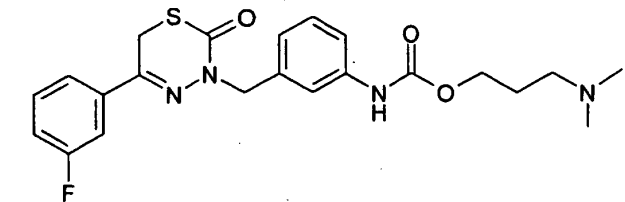
n es 0, 1, 2 o 3,

5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos conformes a la reivindicación 1, seleccionados del grupo de

Nº	Estructura
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	

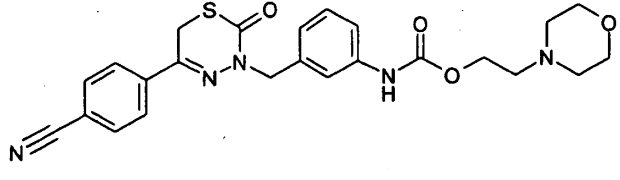
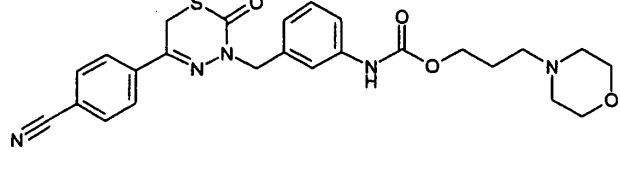
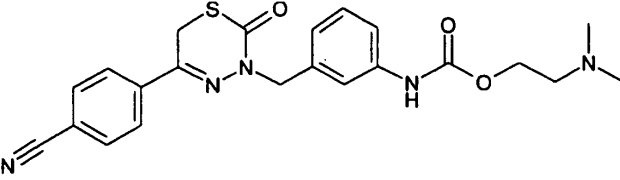
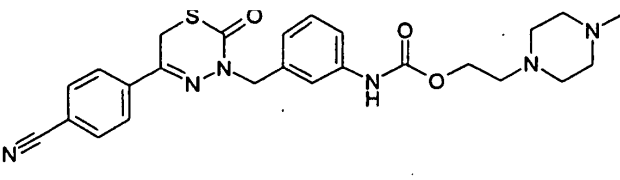
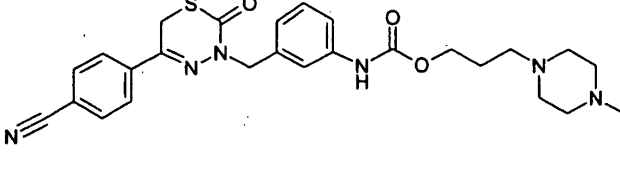
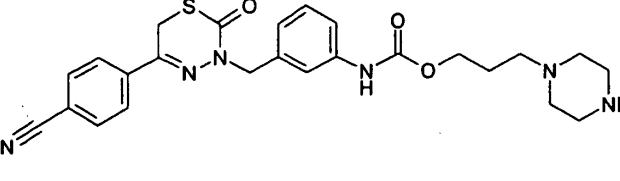
(continuación)

No	Estructura
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	

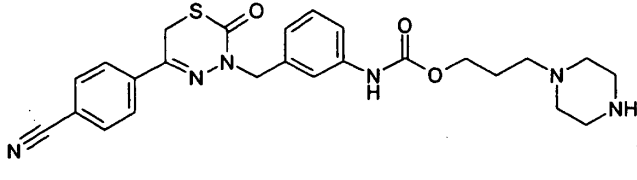
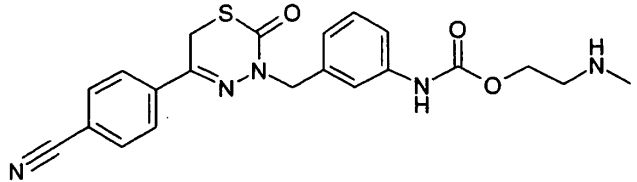
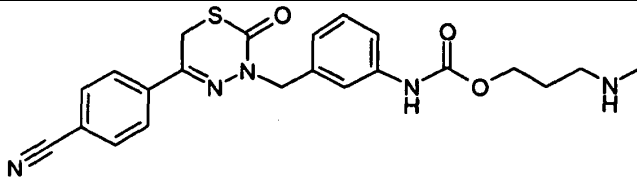
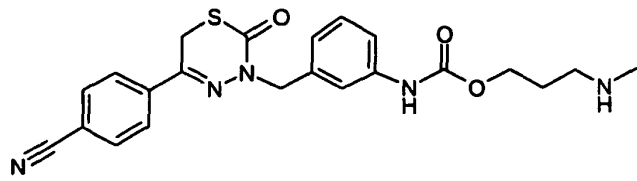
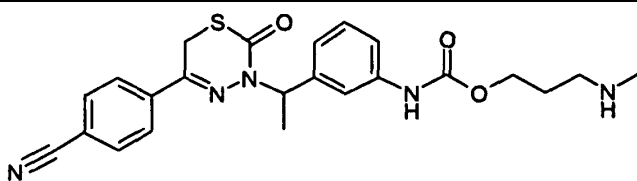
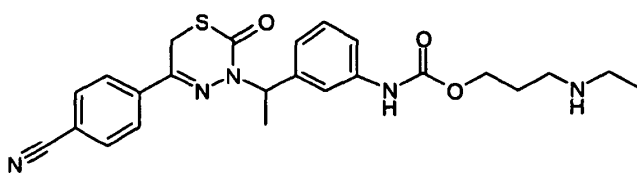
(continuación)

No	Estructura
"A12"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccccc3F</chem>
"A14"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>
"A16"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(OC)cc3</chem>
"A17"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccccc3OC</chem>
"A18"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccccc3</chem>
"A19"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3cccc(OC)c3</chem>
"A20"	<chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(C#N)cc3</chem>

(continuación)

No	Estructura
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	

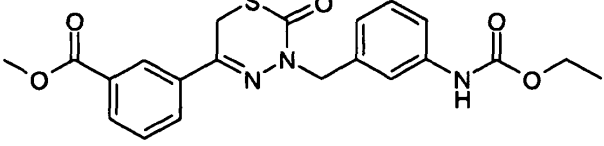
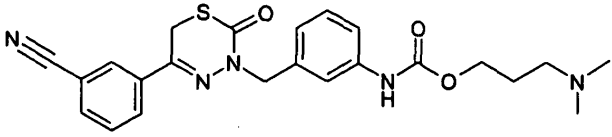
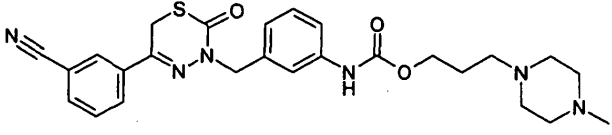
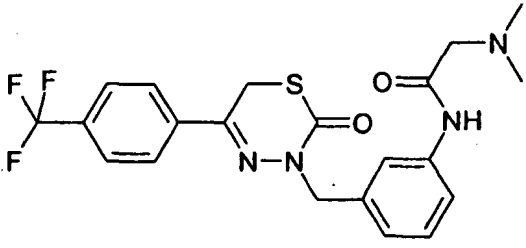
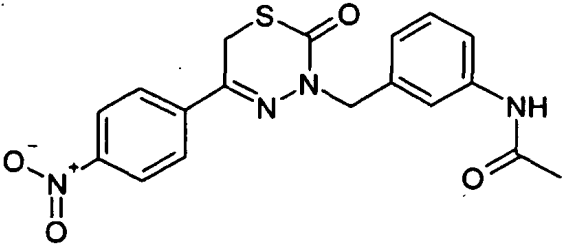
(continuación)

No	Estructura
"A27"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H]2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCCN4CCNCC4</chem>
"A28"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H]2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCN(C)C</chem>
"A32"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H]2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCCN(C)C</chem>
"A33"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H]2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCCN(C)C</chem>
"A34"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H](C)C2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCCN(C)C</chem>
"A35"	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C2=NC(=O)S[C@H](C)C2Cc3ccc(cc3)NC(=O)OCCCN(C)C</chem>

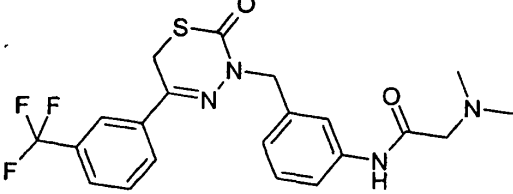
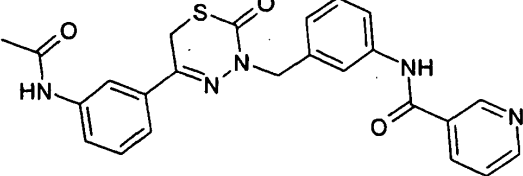
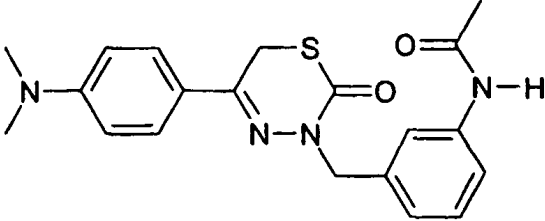
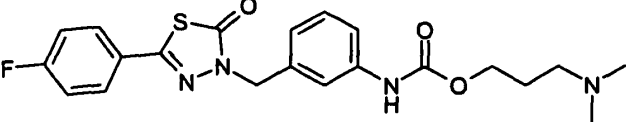
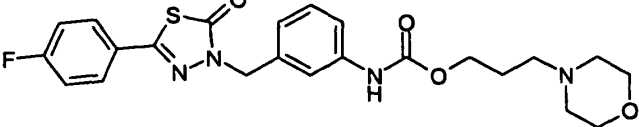
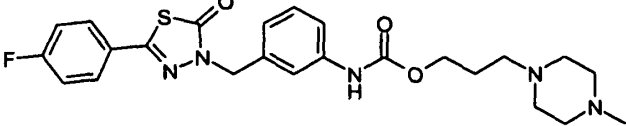
(continuación)

No	Estructura
"A36"	<chem>CC1(C)CN(C1C(=O)S)CC2=CC=C(NC(=O)OCCCN(C)(C)C)C2C3=CC=C(C#N)C=C3</chem>
"A37"	<chem>CCN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@@H](C#Cc3ccc(cc3))N2Cc4ccc(cc4)NCC</chem>
"A38"	<chem>CC(C)N(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@@H](C#Cc3ccc(cc3))N2Cc4ccc(cc4)NCC</chem>
"A39"	<chem>CC(C)N(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@@H](C#Cc3ccc(cc3))N2Cc4ccc(cc4)N(C)C</chem>
"A40"	<chem>CC1=CN(C)C=C1CN2C(=O)S[C@@H](C#Cc3ccc(cc3)N(C)C)N2Cc4ccccc4C5=CN(C)C(=O)N5</chem>
"A42"	<chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@@H](C#Cc3ccc(cc3)NCC)N2Cc4ccc(cc4)NCC</chem>

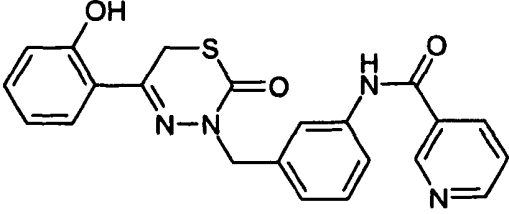
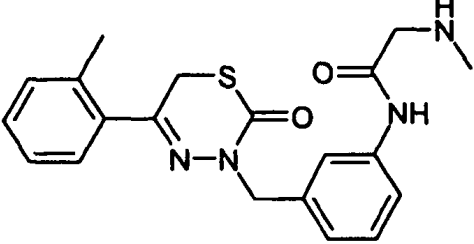
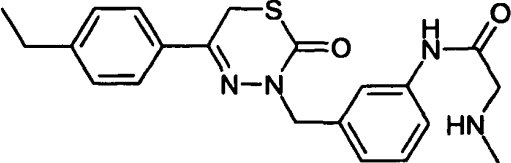
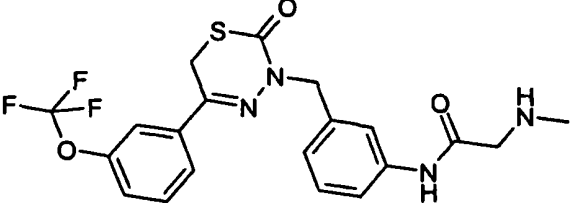
(continuación)

No	Estructura
"A43"	 <chem>CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(cc3)C(=O)OC</chem>
"A44"	 <chem>CN(C)CCCO(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(cc3)C#N</chem>
"A45"	 <chem>CN1CCN(CC1)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(cc3)C#N</chem>
"A46"	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(cc3)C(F)(F)F</chem>
"A47"	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)S[C@H]2c3ccc(cc3)[N+](=O)[O-]</chem>

(continuación)

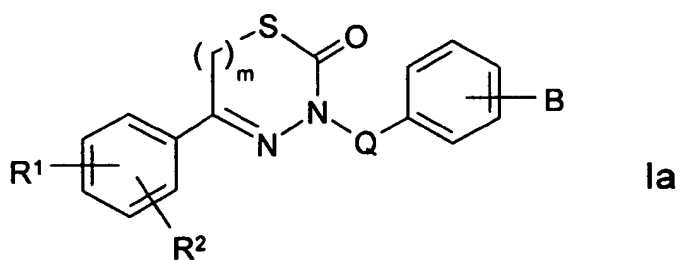
No	Estructura
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	
"A52"	
"A53"	

(continuación)

No	Estructura
"B6"	
"B7"	
"B8"	
"B9"	

5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

11. Procedimiento para la obtención de de compuestos de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1-10, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula la



10 en donde

B es NH₂,

Y R¹ y R² y Q tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

se convierte en un compuesto de la fórmula I, en donde

B es NHCOO(CH₂)_nR³,

convirtiendo un compuesto de la fórmula la con un reagente de acoplamiento seleccionado del conjunto

- 5 a) isopropilidencloroformiato,
 b) p-nitrofenilcloroformiato,
 c) difosgeno,
 d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula II

10 HO(CH₂)_nR³ II

en donde n y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

15 **12.** Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a la reivindicación 1-10 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

13. Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1-10 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la enfermedad por tratar es un tumor sólido.

20 **14.** Utilización acorde a la reivindicación 13, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio pavimentoso, de la vejiga, de estómago, de riñón, de cuello y cabeza, de estómago, de cuello de útero, de la glándula tiroideas, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de laringe y/o de pulmón.

25 **15.** Utilización acorde a la reivindicación 13, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocitaria, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

16. Utilización acorde a la reivindicación 13, en la cual el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

30 **17.** Utilización de compuestos acordes a la reivindicación 1-10 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

35 **18.** Utilización acorde a la reivindicación 17, en donde el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

19. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 10 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

20. Set (kit), que consiste en empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I acorde a una o múltiples de las reivindicaciones 1 a 10 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.