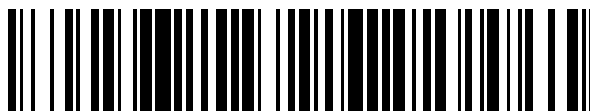


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 245**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770228 .4**

96 Fecha de presentación: **09.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827441**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **COMBINACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES QUE IMPLICAN UNA PROLIFERACIÓN CELULAR.**

30 Prioridad:
14.08.2004 EP 04019361
17.08.2004 EP 04019448

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE

72 Inventor/es:
MUNZERT, Gerd;
STEEGMAIER, Martin y
BAUM, Anke

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 245 T3

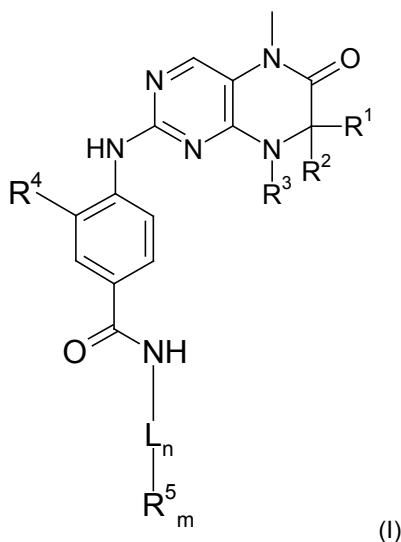
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Combinaciones para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación celular

5 La invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación celular, la migración o apoptosis de células cancerígenas o la angiogénesis y a su preparación. La invención se refiere, además, a un método para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación celular, la migración o apoptosis de células cancerígenas o la angiogénesis, método que comprende la co-administración a una persona que necesita un tratamiento de este tipo y/o el co-tratamiento de una persona que
10 necesita un tratamiento de este tipo con cantidades eficaces de:

(i) Un compuesto 1 de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1



15 en donde los grupos L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados dados en la reivindicaciones y en la parte descriptiva, opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas y, opcionalmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, hidratos, polimorfos, derivados fisiológicamente funcionales o profármacos, farmacológicamente aceptables; o

20 (ii) al menos un agente terapéutico 2 adicional quimioterapéutico, inmunoterapéutico o inmunomodulador, anti-angiogénico, hormonal o que se produce en la naturaleza, semisintético o sintético de acuerdo con la reivindicación 1; y/o

25 (ii) radioterapia o radio-inmunoterapia.

Antecedentes de la invención

30 Quinasas similares a polo (PLKs – siglas en inglés) son serina/treonina quinasas que juegan papeles importantes en los procesos reguladores en el ciclo de la célula. En el estado conocido de la técnica se describen cuatro PLKs, es decir PLK-1, PLK-2, PLK-3 y PLK-4. Las PLKs juegan un papel en la entrada a y en la salida de la mitosis en células de mamíferos. Especialmente, se demostró un papel central de la PLK-1 con respecto a la regulación de la mitosis (Glover et al. 1998, Genes Dev. 12:3777-87; Qian et al. 2001, Mol Biol Cell. 12: 1791-9). La sobreexpresión de PLK-1 parece estar fuertemente asociada con células neoplásicas, incluidos cánceres (documento WO 2004/014899). La
35 sobreexpresión de PLK-1 ha sido documentada para diversos tipos de tumores, tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de mama, ovarios o papilares así como cánceres colorrectales (Wolf et al. 1997, Oncogene 14, páginas 543-549; Knecht et al. 1999, Cancer Res. 59, páginas 2794-2797; Wolf et al. 2000, Pathol Res Pract. 196, páginas 753-759; Weichert et al. 2004, Br. J. Cancer 90, páginas 815-821; Ito et al. 2004, Br. J. Cancer 90, páginas 414-418; Takahashi et al. 2003, Cancer Sci. 94, páginas 148-152).

40 El documento WO 03/020722 describe compuestos similares a la fórmula (I) para el tratamiento de cáncer, infeccioso.

Para el tratamiento de enfermedades de naturaleza oncológica, ya se ha sugerido un gran número de agentes quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos o inmunomoduladores, antiangiogénicos u hormonales que se pueden utilizar como monoterapia (tratamiento con un agente) o como una terapia de combinación (tratamiento simultáneo, separado o secuencial con mas de un agente) y/o que se pueden combinar con radioterapia o radio-inmunoterapia. A este respecto, agente quimioterapéutico significa un compuesto químico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético que, solo o a través de una activación adicional, por ejemplo con radiaciones en el caso de la radio-inmunoterapia, inhibe o extermina células en crecimiento, y que se puede utilizar o está aprobado para ser utilizado en el tratamiento de enfermedades de naturaleza oncológica, a las que habitualmente también se las denomina cánceres. En la bibliografía, estos agentes se clasifican generalmente de acuerdo con su mecanismo de acción. En este sentido, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la clasificación hecha en "Cancer Chemotherapeutic Agents", American Chemical Society, 1995, W.O. Foye Ed.

La eficacia de agentes quimioterapéuticos se puede mejorar utilizando terapias de combinación con otros compuestos quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos, inmunomoduladores, antiangiogénicos u hormonales. Las terapias de combinación constituyen el patrón dorado sin muchas estipulaciones de la terapia del cáncer.

Incluso si ya ha sido sugerido el concepto de combinar varios agentes terapéuticos o terapias, y a pesar de que se encuentren bajo investigación diversas terapias de combinación y en ensayos clínicos, sigue existiendo la necesidad de composiciones terapéuticas nuevas y eficaces para el tratamiento de enfermedades cancerígenas que muestren ventajas frente a las terapias convencionales.

Es el propósito de la presente invención proporcionar una terapia de combinación con los inhibidores de PLK de fórmula (I) para el tratamiento de diversas enfermedades cancerígenas.

Descripción de la invención

Así, dentro del significado de la presente invención, son especialmente de interés las siguientes clases de agentes quimioterapéuticos, a pesar de que no representen una limitación:

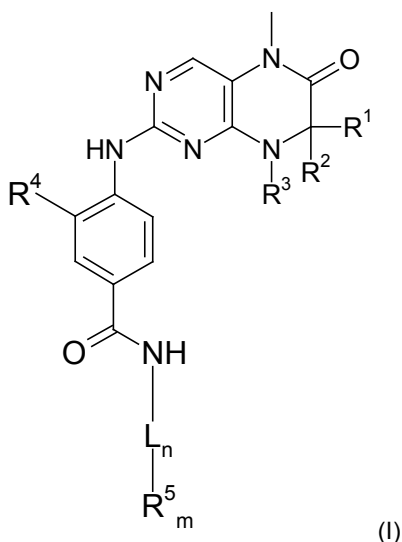
- Antagonistas del receptor VEGF de moléculas pequeñas sintéticas
- Antagonistas del receptor del factor de crecimiento (GF – siglas en inglés) de moléculas pequeñas
- Inhibidores del receptor de EGF y/o del receptor de VEGF y/o receptores de integrina o cualesquiera otros receptores de la proteína tirosina quinasa que no están clasificados bajo las moléculas pequeñas sintéticas
- Inhibidores de moléculas pequeñas de las vías de Ras/Raf/MAPK o P13K/AKT o cualesquiera otras serina/treonina quinasas
- Inhibidores de las vías de Ras/Raf/MAPK o P13K/AKT o cualesquiera otras serina/treonina quinasas que no están clasificadas bajo las moléculas pequeñas sintéticas.
- Inhibidores dirigidos al receptor de EGF y/o al receptor de VEGF y/o a receptores de integrina o a cualesquiera otros receptores de proteína tirosina quinasa, que son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o proteínas de fusión fabricados de modo sintético.
- Compuestos que interactúan con ácidos nucleicos y que se clasifican como agentes alquilantes o compuestos de platino
- Compuestos que interactúan con ácidos nucleicos y que se clasifican como antraciclinas, como intercaladores de ADN o como agentes reticulantes de ADN
- Anti-metabolitos
- Antibióticos de tipo bleomicina que se producen en la naturaleza, semi-sintéticos o sintéticos (antibióticos del grupo BLM). Inhibidores de enzimas transcriptoras de ADN, especialmente de inhibidores de topoisomerasa I o topoisomerasa II
- Agentes modificadores de cromatina
- Inhibidores de la mitosis, agentes anti-mitóticos o inhibidores del ciclo celular
- Compuestos que interactúan con o que ligan tubulina
- Compuestos que inhiben quinesinas mitóticas u otras proteínas motoras que incluyen, pero no se limitan a Eg5, CENP-E, MCAK, Kid, MKLP-1
- Inhibidores de proteasoma
- Inhibidores de la proteína de choque térmico
- Compuestos que se dirigen contra la función anti-apoptótica de Bcl-2, Bcl-x₁ y moléculas similares
- Hormonas enzimas, antagonistas de hormonas o inhibidores de hormonas o inhibidores de la biosíntesis de esteroides
- Esteroides
- Citoquinas, citotoxinas selectivas de la hipoxia, inhibidores de citoquinas, linfoquinas, anticuerpos dirigidos

contra citoquinas o estrategias de inducción a la tolerancia oral y parenteral

- Agentes de soporte
- Compuestos antiinflamatorios, tales como, pero no limitados a inhibidores de COX-2
- Sensibilizadores y protectores de la radiación química
- Fármacos fotoquímicamente activados
- Polinucleótidos u oligonucleótidos sintéticos
- Otros agentes quimioterapéuticos o terapéuticos que se producen en la naturaleza, semi-sintéticos o sintéticos, tales como anticuerpos citotóxicos, anticuerpos que se dirigen contra moléculas de la superficie de células cancerígenas, anticuerpos que se dirigen contra factores de crecimiento o sus receptores, inhibidores de metaloproteínas, inhibidores de oncogenes, inhibidores de la transcripción de genes o de la traducción de ARN o de la expresión de proteínas, o complejos de elementos de tierras raras.

Los efectos beneficiosos de la invención se basan principalmente en los efectos aditivos y sinérgicos del tratamiento combinado, en una tolerabilidad mejorada del tratamiento por parte del paciente debida, por ejemplo, a la administración de bajas dosis de los agentes terapéuticos implicados.

Dentro del significado de la presente invención, el compuesto 1 tiene la estructura de la siguiente fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1:



Así, esta invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende cantidades eficaces de:

- (i) Un compuesto 1 de fórmula (I) u, opcionalmente, un polimorfo, metabolito, hidrato, preferiblemente el monohidrato, solvato, isómeros ópticos individuales o mezclas de los enantiómeros individuales o sus racematos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (ii) al menos un agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semisintético o sintético adicional;

opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente destinado a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia en forma de un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación celular, migración o apoptosis de células cancerígenas, o la angiogénesis, preferiblemente que implican una proliferación celular o apoptosis de células cancerígenas.

En una realización preferida, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica, en donde el agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos que interactúan con o que ligan tubulina, antagonistas del receptor de VEGF de moléculas pequeñas sintéticas, antagonistas del receptor del factor de crecimiento de moléculas pequeñas, inhibidores del receptor de EGF y/o del receptor de VEGF y/o de receptores de integrina o cualesquiera otros receptores de la proteína tirosina quinasa que no se clasifican bajo las moléculas pequeñas sintéticas, inhibidores dirigidos al receptor de EGF y/o al receptor de VEGF y/o a receptores de integrina o cualesquiera otros receptores de

la proteína de tirosina quinasa, que son proteínas de fusión, compuestos que interactúan con ácidos nucleicos y que se clasifican como agentes alquilantes o compuestos de platino, compuestos que interactúan con ácidos nucleicos y que se clasifican como antraciclinas, como intercaladores de ADN o como agentes reticulantes de ADN, incluidos compuestos de unión de ranura pequeña de ADN, anti-metabolitos, antibióticos del tipo bleomicina que se producen en la naturaleza, semi-sintéticos o sintéticos, inhibidores de enzimas transcriptoras de ADN y, especialmente, los inhibidores de topoisomerasa I o topoisomerasa II, agentes modificadores de cromatina, inhibidores de la mitosis, agentes anti-mitóticos, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de proteasoma, enzimas, hormonas, antagonistas de hormonas, inhibidores de hormonas, inhibidores de la biosíntesis de esteroides, esteroides, citoquinas, citotoxinas selectivas de la hipoxia, inhibidores de citoquinas, linfoquinas, anticuerpos dirigidos contra citoquinas, agentes de inducción de la tolerancia oral y parenteral, agentes de soporte, sensibilizadores y protectores de la radiación química, fármacos fotoquímicamente activados, polinucleótidos u oligonucleótidos sintéticos, fármacos antiinflamatorios no esteroides, opcionalmente modificados o conjugados, antibióticos citotóxicos, anticuerpos dirigidos contra las moléculas de la superficie de células cancerígenas, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento o sus receptores, inhibidores de metaloproteinasas, metales, inhibidores de oncogenes, inhibidores de la transcripción génica o de la traducción de ARN o de la expresión de proteínas, complejos de elementos de tierras raras y agentes foto-quimioterapéuticos.

Compuestos preferidos incluyen inhibidores de tirosina quinasa o serina/treonina quinasa de moléculas pequeñas, compuestos que interactúan con ácidos nucleicos clasificados como agentes alquilantes o antraciclinas, anti-metabolitos, inhibidores de enzimas transcriptoras de ADN, tales como topoisomerasa I o II, fármacos que ligan tubulina, agentes anti-mitóticos, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento o sus receptores y anticuerpos que se unen a moléculas de la superficie de células cancerígenas o ligandos de estas moléculas de superficie en forma de los hidratos y/o solvatos y, opcionalmente, en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una combinación farmacéutica, en donde el agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional se selecciona del grupo que consiste en un antagonista del receptor de VEGF de moléculas pequeñas, tal como vatalanib (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 o GW-786034, un antagonista de EGFR/HER2 dual, tal como gefitinib, erlotinib, CI-1033 o GW-2016, un antagonista de EGFR, tal como iressa (ZD-1839), tarceva (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 o herceptina, un antagonista de la proteína quinasa activada con mitógenos, tal como BAY-43-9006 o BAY-57-9006, un derivado de quinazolina, tal como 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolinona ó 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi)-quinazolinona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antagonista del receptor de la proteína quinasa que no se clasifica bajo las moléculas pequeñas sintéticas, tales como atrasentan, rituximab, cetuximab, Avastin® (bevacizumab), IMC-1C11, erbitux (C-225), DC-101, EMD-72000, vitaxin, imatinib, un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, que es una proteína de fusión, tal como VEGFtrap, un agente alquilante o un compuesto de platino, tal como melfalan, ciclofosfamida, una oxazafosforina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, tetraplatino, iproplatino, mitomicina, estreptozocina, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfan, ifosfamida, estreptozocina, tiotepa, clorambucil, un nitrógeno mostaza, tal como mecloroetamina, un compuesto de etilenimina, un alquilsulfonato, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), doxorubicina liposomal (doxil), epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, amsacrina, dactinomicina, distamicina o un derivado de la misma, netropsina, pibenzimol, mitomicina, CC-1065, una duocarmicina, mitramicina, cromomicina, olivomicina, una ftalanilida, tal como propamidina o estilbamidina, una antramicina, una aziridina, una nitrosourea o uno de sus derivados, un análogo o antagonista de pirimidina o purina o un inhibidor de la nucleósido difosfato reductasa, tal como citarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), permetrexed, tegafur/uracilo, uracilo mostaza, fludarabina, gemcitabina, capecitabina, mercaptopurina, cladribina, tioguanina, metotrexato, pentostatina, hidroxiurea o ácido fólico, una fleomicina, una bleomicina, un derivado o sal de la misma, CHPP, BZPP, MTPP, BAPP, liblomicina, una acridina o un derivado de la misma, una rifamicina, una actinomicina, adramicina, una camptotecina, tal como irinotecan (camptosar) o topotecan, una amsacrina o análogo de la misma, una carboxamida tricíclica, un inhibidor de histonadeacetilasa, tal como SAHA, MD-275, tricostatina A, CBHA, LAQ824, o ácido valproico, un fármaco anticancerígeno procedente de plantas tales como paclitaxel (taxol), docetaxel o taxoter, un vinca alcaloide tal como navelbina, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina, un alcaloide tropolona tal como colchicina o un derivado del mismo, un macrólido, tal como maitansina, una ansamitocina o rizoxina, un péptido antimitótico tal como fomopsina o dolastatina, una epipodofilotoxina o un derivado de podofilotoxina, tal como etopósido o tenipósido, un esteganacina, un derivado de carbamato antimitótico, tal como combrestastatina o amfetinila, procarbazona, un inhibidor de proteasoma, tal como bortezomib, una enzima, tal como asparaginasa, asparaginasa pegilada (pegaspargasa) o un inhibidor de timidina-fosforilasa, o un gestagen o un estrógeno, tal como estramustina (T-66) o megestrol, un anti-andrógeno, tal como flutamida, casodex, anadrona o ciproterona acetato, un inhibidor de aromatasa, tal como aminoglutetimida, anastrozol, formestán o letrozol, un análogo de GnRH, tal como leuprorelina,

buserelina, goserelina o triptorelina, un anti-estrógeno, tal como tamoxifen o su sal citrato, droloxifeno, trioxifeno, raloxifeno o zindoxifeno, un derivado de 17β -estradiol, tal como ICI 164,384 o ICI 182,780, aminoglutetimida, formestano, fadrozol, finasterida, cetoconazol, un antagonista de LH-RH, tal como leuprolida, un esteroide, tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, budenosida, flucortolona o triamcinolona, un interferón, tal como interferón β , una interleucina, tal como IL -10 o IL-12, un anticuerpo anti-TNF α , tal como etanercept, un fármaco inmunomodulador, tal como talidomida, sus enantiómeros R y S y sus derivados, o revimida (CC-5013), un antagonista de leucotrieno, mitomicina C, una aziridoquinona, tal como BMY-42355, AZQ o EO-9, un 2-nitroimidazol, tal como misoindazol, NLP-1 o NLA-1, una nitroacridina, una nitroquinolina, una nitropirazoloacridina, un compuesto nitro aromático de "función doble" tal como RSU-1069 o RB-6145, CB-1954, un N-óxido de un nitrógeno mostaza, tal como nitromina, un complejo metálico de un nitrógeno mostaza, un anticuerpo anti-CD3 o anti-CD25, un agente inductor de la tolerancia, un bifosfonato o derivado del mismo, tal como ácido minodróico o sus derivados (YM-529, Ono-5920, YH-529), ácido zoledrónico monohidrato, ibandronato sódico hidrato o clodronato disódico, un nitroimidazol, tal como metronidazol, misonidazol, benznidazol o nimorazol, un compuesto de nitroarilo, tal como RSU-1069, un nitroxilo o N-óxido, tal como SR-4233, un análogo de pirimidina halogenado, tal como bromodesoxiuridina, yododesoxiuridina, un tiofosfato, tal como WR-2721, un fármaco fotoquímicamente activado, tal como porfimer, fotofrin, un derivado de benzoporfirina, un derivado de feoforbida, merocianina 540 (MC-540) o etiopurina de estaño, un anti-molde o un ARN o ADN anti-sentido, tal como oblimersen, un fármaco inflamatorio no esteroide, tal como ácido acetilsalicílico, mesalazina, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, nabumetona, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, bromfenac, ibufenac, aceclofenac, acemetacina, fentiazac, clidanac, etodolac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido fluofenámico, ácido niflumínico, ácido tolfenámico, diflunisal, flufenisal, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, nimesulida, meloxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, o una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco inflamatorio no esteroide, un antibiótico citotóxico, un anticuerpo que esté dirigido contra las moléculas de la superficie de células cancerígenas, tales como apolizumab ó 1D09C3, un inhibidor de metaloproteinazas, tales como TIMP-1 o TIMP-2, Zinc, un inhibidor de oncogenes, tal como P53 y Rb, un complejo de elementos de tierras raras, tal como los complejos heterocíclicos de lantánidos, un agente fotoquimioterapéutico, tal como PUVA, un inhibidor del complejo del factor de transcripción ESX/DRP130/Sur-2, un inhibidor de la expresión de HER-2, tal como el modulador de la proteína HSP90 de choque térmico geldanamicina y su derivado 17-alilaminogeldanamicina ó 17-AAG, o un agente terapéutico seleccionado de IM-842, tetratiomolibdato, escualamina, combrestatina A4, TNP-470, marimastat, neovastat, bicalutamida, abarelix, oregovomab, mitumomab, TLK-286, alemtuzumab, ibritumomab, temozolomida, denileucina diftitox, aldesleucina, dacarbazina, floxuridina, plicamicina, mitotano, pipobromano, plicamicina, tamoxifen y testolactona. Compuestos preferidos incluyen antagonistas del receptor de VEGF de moléculas pequeñas tales como vatalanib (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, antagonistas de EGFR/HER2, tales como CI-1033 o GW-2016, un antagonista de EGFR, tal como iressa (gefitinib, ZD-1839), tarceva (erlotinib, OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 o herceptina, un antagonista de la proteína quinasa activada con mitógeno, tal como BAY-43-9006 o BAY-57-9006, atrasentan, rituximab, cetuximab, AvastinR (bevacizumab), IMC-1C11, erbitux (C-225), DC-101, EMD-72000, vitaxin, imatinib, un agente alquilante o un compuesto de platino, tal como melfalan, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), doxorubicina liposomal (doxil), epirubicina, idarubicina, un análogo o un antagonista de pirimidina o purina o un inhibidor de la difosfato reductasa de nucleósidos, tal como citarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), pemetrexed, tegafur/uracilo, gemcitabina, capecitabina, mercaptopurina, metotrexato, un fármaco anti-cancerígeno tal como paclitaxel (taxol) o docetaxel, un vinca alcaloide tal como navelbina, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina, un péptido antimitótico, tal como dolastatina, una epipodofiltoxina o un derivado de podofilotoxina, tal como etopósido o tenipósido, un fármaco antiinflamatorio o esteroide, tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, un anticuerpo dirigido contra las moléculas de la superficie de células cancerígenas, tal como apolizumab ó 1D09C3 o el modulador de la proteína HSP90 de choque térmico geldanamicina y su derivado 17-alilaminofeldanamicina ó 17-AAG.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, en la que el agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional se selecciona del grupo que consiste en un fármaco anti-cancerígeno procedente de plantas, tal como paclitaxel (taxol), docetaxel, un vinca alcaloide, tal como navelbina, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina, un agente alquilante o un compuesto de platino, tal como melfalan, ciclofosfamida, una oxazafosforina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, tetraplatino, iproplatino, mitomicina, estreptozocina, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfan, ifosfamida, estreptozocina, tiotepa, clorambucil, un nitrógeno mostaza tal como mecloretamina, un fármaco inmunomodulador, tal como talidomida, sus enantiómeros R y S y sus derivados, o revimid (CC-5013), un compuesto de etilenimina, un alquilsulfonato, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), doxorubicina liposomal (doxil), epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, amsacrina, dactinomomicina, distamicina o uno de sus derivados, netropsina, pibenzimol, mitomicina, CC-1065, una duocarmicina, mitramicina, cromomicina, olivomicina, una ftalanilida, tal como propamidina o estilbamidina, una antramicina, una aziridina, una nitrosourea o un derivado del mismo, un análogo o

un antagonista de pirimidina o purina o un inhibidor de la difosfato reductasa de nucleósidos tal como citarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), uracilo mostaza, fludarabina, gemcitabina, capecitabina, mercaptopurina, cladribina, tioguanina, metrotexato, pentostatina, hidroxiaurea o ácido fólico, una acridina o un derivado de la misma, una rifamicina, una actinomicina, adramicina, una camptotecina, tal como irinotecan (camptosar) o topotecan, una amsacrina o análogo de la misma, una carboxamida tricíclica, un inhibidor de histonadeacetilasa, tal como SAHA, MD-275, tricostatina A, CBHA, LAQ824, o ácido valproico, un inhibidor de proteasoma, tal como bortezomib, un antagonista del receptor de VEGF de moléculas pequeñas, tal como vatalanib (PTK-787/ZK222584), SU-5416, SU-6668, SU-11248, SU-14813, AZD-6474, AZD-2171, CP-547632, CEP-7055, AG-013736, IM-842 o GW-786034, un antagonista de la proteína quinasa activada con mitógeno, tal como BAY-43-9006 o BAY-57-9006, un antagonista dual de EGFR/HER2, tal como gefitinib, erlotinib, CI-1033 o GW-2016, un antagonista de EGFR, tal como iressa (ZD-1839), tarceva (OSI-774), PKI-166, EKB-569, HKI-272 o herceptina, un derivado de quinazolina, tal como 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina ó 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor del complejo del factor de transcripción ESX/DRIP130/Sur-2, un inhibidor de la expresión de HER-2, tal como el modulador de la proteína HSP90 de choque térmico geldanamycin y su derivado 17-alilaminogeldanamycin ó 17-AAG, un antagonista del receptor de la proteína quinasa que no se clasifica bajo las moléculas pequeñas sintéticas, tal como atrasentan, rituximab, cetuximab, Avastin® (bevacizumab), IMC-1C11, erbitux (C-225), DC-101, EMD-72000, vitaxina, imatinib, y un anticuerpo dirigido contra las moléculas de la superficie de células cancerígenas, tales como apolizumab ó 1D09C3.

Compuestos preferidos incluyen antagonistas del receptor de moléculas pequeñas, tales como vatalanib, SU 11248 o AZD-6474, antagonistas de EGFR o HER2, tal como gefitinib, erlotinib, CI-1033, o Herceptin, anticuerpos, tales como bevacizumab, cetuximab, rituximab, fármacos alquilantes de ADN, tales como cisplatino, oxaliplatino o carboplatino, antraciclina, tales como doxorubicina o epirubicina, un antimetabolito, tal como 5-FU, perimetrexed, gemcitabina o capecitabina, una camptotecina, tal como irinotecano o topotecano, un fármaco anti-cancerígeno, tal como paclitaxel o docetaxel, una epipodofilotoxina, tal como etopósido o tenipósido, un inhibidor de proteasoma, tal como bortezomib o fármacos antiinflamatorios, tales como celecoxib o rofecoxib, opcionalmente en forma de las sales farmacéuticamente aceptables, en forma de los hidratos y/o solvatos y, opcionalmente, en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas según se definen antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es el derivado de quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es la sal de ácido di-maleico del compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina, ó 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, o los tautómeros, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es la 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, o una sal farmacéutica-mente aceptable de la misma.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es la 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, o un polimorfo, metabo-lito o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente $\underline{2}$ quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es la 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)metileno]-6-fluoro-2-

indolinona, o un polimorfo, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, en donde el agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es irinotecan, topotecan, oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, cisplatino, carboplatino, bevacizumab, cetuximab, gefitinib o erlotinib, de manera particularmente preferida irinotecan, docetaxel, gemcitabina, topotecan o paclitaxel.

10 En otra realización preferida, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde el agente 2 terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional es un compuesto que reduce el transporte de hialuronano mediado por uno o más transportadores ABC, o un inhibidor del transporte de fármacos, tal como una molécula inhibidora de P-glicoproteína (P-gp) o un péptido inhibidor, un inhibidor de MRP1, un anticuerpo dirigido contra y que es capaz de bloquear el transportador ABC, un oligómero anti-sentido, ARNi, ARNsi o aptámero dirigido contra uno o más transportadores ABC. Ejemplos de moléculas inhibidoras de P-glicoproteína (P-gp) de acuerdo con la presente invención son zosuquidar (LY 335973), sus sales (especialmente la sal tricloruro) y sus polimorfos, ciclosporina A (también conocida como ciclosporina), verapamil o su isómero R, tamoxifen, quinidina, d-alfa-tocoferol-polietilenglicol 1000 succinato, VX-710, PSC833, fenotiazina, GF120918 (II), SDZ, PSC 833, TMBY, MS-073, S-9788, SDZ 280-446, XR(9051) y derivados, análogos e isómeros funcionales de éstos.

20 Además, en el caso en que los compuestos 2 porten un resto de carácter ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio) y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo sales de amonio cuaternario).

25 Los compuestos 2 pueden tener centros quirales y pueden producirse en forma de racematos, mezclas racémicas y como diastereoisómeros individuales o enantiómeros, estando incluidas en la presente invención todas las formas isómeras. Por lo tanto, en el caso en que un compuesto sea quiral, los enantiómeros separados, esencialmente libres de los otros, están incluidos dentro del alcance de la invención. Están incluidas, además, todas las mezclas de los dos enantiómeros. Están también incluidos dentro del alcance de la invención polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención.

30 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de un compuesto 1 de fórmula (I) y del ingrediente activo 2 adicional. En general, profármacos de este tipo serán derivados funcionales de los compuestos o ingredientes activos de esta invención que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a una composición según se define antes en esta memoria, que inhibe la proliferación de diversas líneas de células tumorales humanas, que incluyen, pero no se limitan a Saos-2, H4, MDA-MB-435S, MDA-MB-453, MCF7, HeLa S3, HCT116, Colo 205, HT29, FaDu, HL-60, K-562, THP-1, HepG2, A549, NCI-H460, GRANTA-519, Raji, Ramos, BRO, SKOV-3, BxPC-3, Mia CaPa-2, DU145, PC-3, NCI-N87, MES-SA, SK-UT-1B y A431.

40 Otra realización de la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades oncológicas tales como neoplasias humanas malignas.

45 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en tumores sólidos.

50 En una realización preferida adicional, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en cánceres urogenitales (tal como cáncer de próstata, cánceres de células renales, cánceres de vejiga), cánceres ginecológicos (tales como cánceres de ovario, cánceres cervicales, cánceres endometriales), cáncer de pulmón, cánceres gastrointestinales (tales como cánceres colorrectales, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cánceres esofágicos, cánceres hepatocelulares, cánceres colangiocelulares), cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma maligno, cáncer de mama, melanoma maligno o sarcomas de los huesos y tejido blando.

55 En una realización preferida adicional, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica según se define antes en esta memoria, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple refractario o recurrente, leucemia mielógena aguda o crónica, síndrome mielodisplástico, leucemia

linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin.

En una realización preferida adicional, la enfermedad es cáncer de próstata sensible a hormonas o refractario de hormonas, carcinoma de ovario o cáncer de pulmón de células pequeñas.

5 En una realización preferida adicional, la invención se refiere al uso de una composición que se define antes en esta memoria, en donde la enfermedad oncológica se caracteriza por una proliferación celular inapropiada, migración, apoptosis o angiogénesis, preferiblemente por una proliferación celular inapropiada. Proliferación de las células inapropiada significa una proliferación celular que resulta de un desarrollo inapropiado de las células, de una división celular excesiva, de una división celular a una velocidad acelerada y/o de una supervivencia inapropiada de las células.

10 En una realización preferida adicional, la invención se refiere al uso de acuerdo con la invención, en donde la enfermedad es cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinomas, sarcomas, melanomas, mielomas, neoplasias hematológicas, linfomas y cánceres infantiles.

15 Ejemplos de carcinomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a adenocarcinoma (AC), carcinoma de células escamosas (SCC – siglas en inglés) y carcinomas mixtos o no diferenciados. Carcinomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a las siguientes histologías:

- 20
- Tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cáncer de células transitorias, cánceres mucoepidermoides, carcinomas no diferenciados;
 - Tumores del sistema nervioso central: astrocitoma, glioblastoma, meningeoma, neurinoma, schwanoma, endimoma, hipofisoma, oligodendroglioma, meduloblastoma;
 - Tumores bronquiales y mediastinales:

- 25
- tumores bronquiales:
 - cánceres de pulmón de células pequeñas (SCLC – siglas en inglés): cáncer de pulmón de células en avena cáncer de células intermedias, cáncer de pulmón de células en avena combinado;
 - cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC – siglas en inglés): SCC, carcinoma de células de husillo, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células transparentes;

- 30
- mesotelioma;
 - timoma;
 - carcinomas del tiroides: papilar, folicular, anaplástico, medular;

- 35
- Tumores del tracto gastrointestinal:
 - cánceres esofágicos: SCC, AC, anaplástico, carcinoide, sarcoma;
 - cánceres gástricos: AC, adenoescamoso, anaplástico;
 - cánceres colorrectales: AC, incluidas formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
 - cánceres anales: SCC, cáncer epitelial transitorio, AC, carcinoma de células basales;
 - cánceres pancreáticos: AC, incluidos cánceres ductal y acinario, papilar, adenoescamoso, no diferenciado, tumores del páncreas endocrino;
 - carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hepatoblastoma;
 - carcinomas biliares: AC, SCC, células pequeñas, no diferenciado; tumores del estroma gastrointestinal (GIST – siglas en inglés);

- 40
- cánceres ginecológicos:
 - cánceres de mama: AC, incluidos cánceres ductales, lobular y medular invasivos, cánceres tubular, mucinoso, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
 - cánceres de ovario: tumores epiteliales, tumores del estroma, tumores de células germinales, tumores no diferenciados;
 - cánceres cervicales: SCC, AC, tumores mixtos y no diferenciados;
 - cánceres endometriales: AC, SCC, tumores mixtos, no diferenciados;
 - cánceres de la vulva: SCC, AC;
 - cánceres vaginales: SCC, AC;

- 45
- cánceres del tracto urinario y testiculares:

- cánceres testiculares: seminoma;
 - tumores de células germinales no seminomatosos: teratoma, carcinoma de células embrionarias, coriocarcinoma, tumor del saco de la yema, tumores de células de Sertoli y Leydig mixtos;
 - tumores de células germinales extragonadales;
 - cánceres de próstata: AC, células pequeñas, SCC;
 - cánceres de células renales: AC, incluidos carcinomas de células transparentes, papilares y cromofobos, formas hereditarias (por ejemplo síndrome de von Hippel-Lindau), nefroblastoma;
 - cánceres de la vejiga urinaria: cánceres de células transitorias (uroteliales), SCC, AC;
 - cánceres de la uretra: SCC, cánceres de células transitorias, AC;
 - cánceres del pene: SCC;
- Tumores de tejido endocrino:
 - cánceres de tiroides: carcinomas papilares, foliculares, anaplásticos, medulares, incluido síndrome de MEN;
 - tumores del páncreas endocrino;
 - carcinoides;
 - tumores adrenales, por ejemplo feocromocitoma.
- 5 Ejemplos de sarcomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a sarcoma de Ewing, osteosarcoma o sarcoma osteogénico, condrosarcoma, sarcoma sinovial, leiomiomas, rhabdomiomas, sarcoma mesotelial o mesotelioma, fibrosarcoma, angiosarcoma o hemangioendotelioma, liposarcoma, glioma o astrocitoma, mixosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumor mesenquimoso o mesodermal mixto, neuroblastoma y sarcoma de células transparentes.
- 10 Ejemplos de tumores de la piel dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a carcinomas de las células basales, carcinoma de células de Merkel, carcinoma sebáceo, fibroxantoma, histiocitoma fibroso maligno y sarcoma de la piel.
- 15 Ejemplos de melanomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a melanoma expansivo superficial, melanoma nodular y lentigo-maligno.
- 20 Ejemplos de mielomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a inmunocitoma, plasmocitoma y mieloma múltiple.
- 25 Ejemplos de cánceres infantiles dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a tumor de Wilms, neuroblastoma, retinoblastoma, rhabdomiomas, sarcoma de Ewing y tumores neuroectodermales primitivos periféricos, tumores de células germinales y linfoma infantil y leucemias.
- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere al uso de una composición según se define antes en esta memoria, en donde el cáncer hematológico es leucemia.
- 35 Ejemplos adicionales de neoplasias hematológicas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a leucemias agudas o crónicas de origen mieloide, eritroide o linfático, síndromes mielodisplásicos (MDS – siglas en inglés) y síndromes mieloproliferativos (MPS – siglas en inglés, tales como leucemia mielógena crónica, osteomielifibrosis, policitemia vera o trombocitemia esencial).
- 40 Ejemplos de linfomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a:
- linfoma de Hodgkin;
 - linfomas de no Hodgkin: linfomas de células T y B
 - linfomas de células B:
 - de grado bajo e intermedio: leucemia linfocítica crónica (CLL – siglas en inglés), leucemia prolinfocítica (PLL – siglas en inglés), linfoma linfocítico pequeño, leucemia de células pilosas, linfoma plasmacitoide, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, incluido linfoma MALT;
 - grado alto: linfoma de células B grandes difuso (DLBCL – siglas en inglés, incluidas variantes inmunoblásticas y centroblasticas), linfoma linfoblástico de Burkitt;
 - linfoma de células T:
- 50
- 55
- 60

- de grado bajo: T-CLL, T-PLL, micosis fungoides, síndrome de Sezary;
- de grado alto: células grandes anaplásticas, T-inmunoblástico y linfoblástico.

5 En otra realización preferida, la invención se refiere al uso de acuerdo con la invención, en donde la enfermedad es cáncer seleccionado del grupo que consiste en tumores mixtos, tumores no diferenciados y metástasis de los mismos.

10 Ejemplos de tumores mixtos dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a carcinomas adenoescamosos, tumores mesodermales mixtos, carcinosarcomas y teratocarcinomas.

Ejemplos de otros tumores no diferenciados o metástasis de los mismos dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a tumores no diferenciados, carcinomas de origen desconocido (CUP – siglas en inglés), metástasis de origen desconocido (MUP – siglas en inglés) y feocromocitoma, carcinoides.

15 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una composición según se define antes en esta memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos autoinmunes seleccionados del grupo que consiste en amiloidosis, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica (escleroderma), enfermedad del tejido conjuntivo mixto, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, vasculitis autoinmune, síndrome de Behçet, psoriasis, artritis autoinmune, sarcoidosis y diabetes melitus.

20 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una composición según se define antes en esta memoria, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades no oncológicas adicionales, tales como retinopatía diabética y artritis reumatoide.

25 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una composición según se define antes en esta memoria, en donde la composición de acuerdo con la invención se administra por vía oral, enteral, transdermal, intravenosa, peritoneal o por inyección, preferiblemente por vía intravenosa.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a un kit de preparación de combinación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, migración o apoptosis de células de mieloma, o angiogénesis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto 1 de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, o un polimorfo, hidrato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional y, opcionalmente, destinado a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, caracterizado porque el compuesto 1 de fórmula (I) está comprendido dentro de un primer compartimiento, y el agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional está comprendido dentro de un segundo compartimiento, de modo que la administración a un paciente que lo necesite puede ser simultánea, separada o secuencial.

35 En una realización preferida, la invención se refiere a un kit de preparación de combinación farmacéutica, en donde la formulación del compuesto 1 de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es para administración por vía oral o inyección.

40 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una combinación farmacéutica o un kit de preparación de combinación farmacéutica para la fabricación de un medicamento, opcionalmente destinado a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, para tratar enfermedades que implican una proliferación de las células, una migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, en un cuerpo de mamífero humano o no humano.

45 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto 1 de fórmula (I) o un polimorfo, hidrato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético adicional, para la fabricación de una preparación de combinación farmacéutica, opcionalmente destinada a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, en un cuerpo de mamífero humano o no humano.

50 En una realización adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, método que comprende la co-administración simultánea, separada o secuencial de cantidades eficaces de:

- (i) un compuesto 1 de fórmula (I) o un polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, un isómero óptico individual, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 5 (ii) al menos un agente 2 quimioterapéutico o terapéutico que se produce en la naturaleza, semi-sintético o sintético, adicional;

en forma de una preparación combinada, opcionalmente destinada a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, a una persona que necesita de un tratamiento de este tipo.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a los usos descritos anteriormente, caracterizados por un compuesto 1 de fórmula (I), o su polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, un isómero óptico individual, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera intermitente o en una dosificación diaria, de modo que el nivel en plasma de la sustancia activa se encuentre entre 10 y 5000 nM durante al menos 12 horas del intervalo de dosificación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" ha de dar a entender la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que educirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador o médico.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 Tal como ya se ha mencionado antes, dentro del significado de la presente invención, los componentes 1 y 2 de la composición para una terapia de combinación se pueden administrar por separado (lo que implica que se formulen por separado) o juntos (lo que implica que se formulen juntos). Así, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede ser anterior, concurrente a o subsiguiente a la administración del otro elemento de la combinación.

30 De acuerdo con la presente invención, los elementos de la combinación de 1 y 2 se pueden administrar por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), entérica, parenteral (por ejemplo inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, transdermal o subcutánea, o por implante), vías de administración nasal, vaginal, rectal o tópica (por ejemplo gotas oculares) y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen soportes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

35 En una realización preferida, el elemento 1 de la combinación de acuerdo con la invención se administra por vía oral, entérica, transdermal, intravenosa, peritoneal o por inyección, preferiblemente por vía intravenosa.

40 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los componentes 1 y 2 de esta invención pueden presentarse convenientemente en una forma de unidad de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el soporte que está constituido por uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con un soporte líquido o un soporte sólido finamente dividido, o ambos, y luego, en caso necesario, moldeando el producto a la forma de dosificación deseada. En las composiciones farmacéuticas, los compuestos activos están incluidos en una cantidad suficiente para producir el efecto farmacológico deseado.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos 1 y 2, por separado o juntos, que son adecuadas para la administración por vía oral, pueden estar en forma de unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos o pastillas, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de los ingredientes activos, o en forma de un polvo dispersable o gránulos, o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de jarabes o elixires, o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

50 Formas de dosificación destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas y composiciones de este tipo.

60 Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo: (a) diluyentes inertes, tales como manitol, sorbitol, carbonato cálcico, almidón pregelatinizado, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; (b) agentes granulantes o desintegrantes,

tales como povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, ácido algínico, crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o polacrilina potásica; (c) agentes ligantes, tales como celulosa microcristalina o acacia; y (d) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido fumárico o talco.

5 En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura o de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), en donde los ingredientes activos 1 ó 2, por separado o juntos, se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o se dispensan a través de una formulación en nódulos. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina

10 líquida, triglicéridos de cadena media o aceite de oliva.
Los comprimidos, cápsulas o nódulos pueden estar sin revestir o pueden ser revestidos por técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, con ello, proporcionar una acción retardada o una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardador en el tiempo, tal como acetato-ftalato de celulosa o acetato-succinato de hidroxipropilcelulosa, o un material de liberación sostenida, tal como etilcelulosa o copolímero de metacrilato de amonio (tipo B).

15 Formas de dosificación líquidas para la administración oral de acuerdo con la presente invención incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tal como agua. Junto a diluyentes inertes de este tipo, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, saboreantes, perfumantes y conservantes.

20 Suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención contienen normalmente los materiales 1 y 2 activos, por separado o juntos, en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Excipientes de este tipo pueden ser (a) agentes de suspensión, tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia; (b) agentes dispersantes o humectantes que pueden ser (b.1) un fosfátido que se produce en la naturaleza, tal como lecitina, (b.2) un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), (b.3) un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, (b.4) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o (b.5) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitán.

30 Las suspensiones acuosas pueden contener también: uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saboreantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

35 Suspensiones oleosas de acuerdo con la presente invención pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos 1 y 2, por separado o juntos, en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes saboreantes para proporcionar una preparación oral degustable. Estas composiciones se pueden preparar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

40 Polvos dispersables y gránulos son formulaciones adecuadas para la preparación de una suspensión acuosa de acuerdo con la presente invención. En estas formulaciones, los ingredientes activos 1 y 2 están presentes, por separado o juntos, en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos adecuados de agentes dispersantes o humectantes, agentes de suspensión y conservantes son los ya mencionados antes en esta memoria. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como, por ejemplo, agentes edulcorantes, saboreantes y colorantes. Ejemplos adecuados de excipientes son los ya mencionados antes en esta memoria.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos.

50 Agentes emulsionantes adecuados pueden ser (a) gomas que se presentan en la naturaleza, tales como goma acacia y goma tragacanto, (b) fosfátidos que se presentan en la naturaleza, tal como soja y lecitina, (c) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (d) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de

polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Jarabes y elixires de acuerdo con la presente invención pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Formulaciones de este tipo también pueden contener un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que contienen 1 y 2, por separado o juntos, pueden estar en forma de una suspensión o solución acuosa u oleaginosa estéril inyectable. La suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos, utilizando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados antes en esta memoria. Una preparación inyectable estéril adecuada puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butano-diol. Ejemplos de vehículos y disolventes aceptables adecuados, que se pueden emplear, son agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, como disolvente o medio de suspensión se puede emplear convencionalmente aceites estériles fijos. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tal como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de productos inyectables de acuerdo con la presente invención.

Preparaciones para la administración parenteral de acuerdo con la presente invención que contienen 1 y 2, por separado o juntos, incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles.

Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos adecuados para las preparaciones de acuerdo con la presente invención son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Formas de dosificación de este tipo también pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Estos se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones o calentando las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden reconstituir en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes del uso.

Los elementos 1 y 2 de la combinación de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración por vía rectal. Composiciones de este tipo se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el ingrediente activo. Materiales de este tipo son manteca de cacao, grasa dura y polietilenglicoles.

Las composiciones para la administración por vía bucal, nasal o sublingual de acuerdo con la presente invención se pueden preparar con excipientes convencionales, bien conocidos en la técnica.

Para la administración tópica, los elementos 1 y 2 de la combinación de esta invención se pueden formular, por separado o juntos, en preparaciones líquidas o semi-líquidas. Ejemplos de preparaciones adecuadas son: linimentos, lociones, aplicaciones; emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, tales como cremas, ungüentos, geles o pastas, incluidas pastas dentífricas; soluciones o suspensiones, tales como gotas.

La dosificación de los ingredientes activos en las composiciones de acuerdo con la presente invención puede variarse, a pesar de que la cantidad de los ingredientes activos 1 y 2 será tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. Por lo tanto, la dosificación seleccionada y la forma de dosificación seleccionada dependerán del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. Intervalos de dosificación adecuados para la combinación oscilan desde la dosis tolerada máxima para el agente sencillo a dosis menores, por ejemplo a un décimo de la dosis tolerada máxima.

En lo que sigue se ilustra la presente invención a través de ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto 1 de estructura química (I) en combinación con uno de los participantes 2 de la combinación antes mencionados, y mediante estudios de combinación in vivo que demuestran la potencia de la combinación para inhibir la proliferación y/o para inducir la apoptosis de células tumorales. En estos ejemplos, el compuesto 1 de estructura química (I) es 4-[[7R]-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida, que es un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención (Compuesto ejemplificado nº 46 en la Tabla 1).

Combinación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 e irinotecan
(Estudio de combinación en el modelo de cáncer de colon HCT 116)

Objetivo del estudio

5 El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 es un potente y selectivo inhibidor de la serina/treonina quinasa PLK-1. Irinotecan (vendido bajo el nombre comercial Campto®) es un agente quimioterapéutico convencional para el
 10 tratamiento de carcinomas colorrectales. Estudios previos han demostrado que el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 e irinotecan son activos sobre tumores derivados de HCT 116 en ratones desprovistos del sistema inmune. El objetivo del presente estudio era confirmar la eficacia anticancerígena de dosis subóptimas del
 15 compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, irinotecan y la combinación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 e irinotecan, en el modelo de carcinoma de colon humano HCT 116 desarrollado como xenoinjerto en ratones desprovistos del sistema inmune. Para facilitar la detección de efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas se utilizaron dosis subóptimas de ambos compuestos.

Diseño del estudio

15 Modelo: carcinoma de colon humano HCT 116, desarrollado en forma de xenoinjertos subcutáneos en ratones desprovistos del sistema inmune.

Grupos de tratamiento (10 animales por grupo):

20 Controles: vehículo, i.v., una vez a la semana durante 6 semanas ((q7d)x6)
 Compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1
 30 mg/kg, i.v., una vez a la semana durante 10 semanas ((q7d)x10)
 25 Irinotecan 12,5 mg/kg, i.p., una vez a la semana durante 10 semanas ((q7d)x10)
 Combinación 30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v., una vez
 a la semana durante 10 semanas ((q7d)x10) y 12,5 mg/kg de irinotecan, i.p., una vez a la semana (\approx 1 h después del
 compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1) durante 10 semanas ((q7d)x10)

30 Los volúmenes de los tumores y los pesos de los animales se registraron 3 veces por semana. La evaluación de los resultados de la terapia se basó en los volúmenes absolutos de tumores individuales.

Material y Métodos:

35 Los ratones eran Bom/Tac:NMRI-nu/nu hembras. El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 se disolvió en ácido clorhídrico (0,1 N) diluido con NaCl al 0,9%, y se inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola. Un concentrado de infusión de irinotecan se diluyó con NaCl al 0,9% y se inyectó por vía intraperitoneal. El volumen de administración era de 10 mL por kg de peso corporal para ambos compuestos. Los tumores HCT 116 se establecieron a partir de células HCT 116 cultivadas. Los volúmenes de los tumores se determinaron tres veces por semana utilizando un calibrador. El peso de los ratones se determinó como un indicador de la tolerabilidad en los mismos días. Las muestras de plasma se tomaron el último día del tratamiento.

40 Resultados principales (véanse las Figuras 1.1-1.3)

Breve descripción de las Figuras

45 Figura 1.1

Respuestas del tumor HCT 116 al tratamiento con 30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 12,5 mg/kg de irinotecan o ambos.

50 Los ratones portadores de tumores HCT 116 fueron tratados por vía intravenosa con 30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x10), con 12,5 mg/kg de irinotecan, una vez a la semana ((q7d)x10), con ambos en paralelo ((q7d)x10) o una vez a la semana con el vehículo solo, y se registraron a lo largo del tiempo los volúmenes medianos de los tumores. El día 1 era el primer día, el día 64 el último día del tratamiento y el día 121 el día final del estudio. Los triángulos indican los días de tratamiento.

55

Figura 1.2

Días hasta que los tumores HCT 116 alcanzaron un volumen de 1000 mm³.

5 Ratonos portadores de tumores HCT 116 fueron tratados con 30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la
Tabla 1, i.v. una vez a la semana ((q7d)x10), con 12,5 mg/kg de irinotecan i.p. una vez a la semana ((q7d)x10), o una
combinación de ambos compuestos ((q7d)x10) a dosis respectivas. Los ratones tratados con vehículo (una vez a la
10 semana) se utilizaron como controles. Se registraron los días individuales hasta que los tumores HCT 116
alcanzaron un volumen de 1000 mm³. Cada símbolo representa un tumor individual. Las líneas horizontales
representan los días medianos.

Figura 1.3

15 Cambio del peso corporal en respuesta al tratamiento con 30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1,
12,5 mg/kg de irinotecan o ambos. Ratonos portadores de tumores HCT 116 fueron tratados por vía intravenosa con
30 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x10), con 12,5 mg/kg de
irinotecan, una vez a la semana ((q7d)x10), con ambos en paralelo ((q7d)x10) o una vez a la semana con el vehículo
solo, y se registraron a lo largo del tiempo los cambios medios del peso corporal. El día 1 era el primer día, el día 64
20 el último día del tratamiento y el día 121 el día final del estudio. Los triángulos indican los días de tratamiento.

Resultados el día 39 (fin de los controles):

25 30 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v., demoran significativamente el desarrollo del tumor
HCT 116 (T/C = 20%, p < 0,001).

12,5 mg/kg de irinotecan, i.p., demoran significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 25%, p < 0,001).

30 La administración combinada de 30 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y 12,5 mg/kg de
irinotecan demora significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 8%, p < 0,001).

35 30 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 12,5 mg/kg de irinotecan y su combinación son bien
tolerados. Los ratones control ganaron un 10,3% de peso corporal. Los ratones tratados con 30 mg/kg del
compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 mostraron un incremento de peso corporal del 8,6%, los ratones
tratados con 12,5 mg/kg de irinotecan ganaron una media de 5,9% de peso corporal y los ratones tratados con la
combinación ganaron un 5,5 % de peso corporal.

Resultados el día 121 (fin del estudio):

40 El tratamiento semanal (hasta el día 64) con el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, irinotecan o una
combinación de los mismos demora el tiempo medio hasta alcanzar un volumen del tumor de 1000 mm³ durante 33,7
días, 35,1 días ó 56,0 días, respectivamente.

Conclusiones

45 Un tratamiento con dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 o irinotecan demora
significativamente el desarrollo del tumor y es bien tolerado.

50 El tratamiento con la combinación de dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 e irinotecan
muestra una demora significativa en el desarrollo y una eficacia mayor que cualquiera de los compuestos solos, sin
una disminución de la tolerabilidad.

La comparación de la demora en el desarrollo (tiempo hasta que el tamaño del tumor alcanza 1000 mm³) muestra un
efecto aditivo/sinérgico.

55 Combinación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y docetaxel
(Modelo de pulmón NCI-H460)

Objetivo del estudio

60 El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 es un potente y selectivo inhibidor de la serina/treonina quinasa PLK-
1. Docetaxel (vendido bajo el nombre comercial Taxotere®) es un agente quimioterapéutico convencional para el

tratamiento del cáncer de pulmón. Estudios previos han demostrado que el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 es activo sobre xenoinjertos de ratones desprovistos del sistema inmune derivados de la línea de células de cáncer de pulmón humana NCI-H460. El objetivo del presente estudio era confirmar los efectos anticancerígenos de dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y docetaxel en el desarrollo del tumor NCI-H460 cuando se administra solo o en combinación. Para facilitar la detección de efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas se utilizaron dosis subóptimas de ambos compuestos.

Diseño del estudio

Modelo: modelo de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H460, desarrollado en forma de xenoinjertos subcutáneos en ratones desprovistos del sistema inmune.

Grupos de tratamiento (administración intravenosa, 10 animales por grupo):

15	Controles:	vehículo, una vez a la semana durante 4 semanas ((q7d)x4)
	Compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1	50 mg/kg, una vez a la semana durante 4 semanas ((q7d)x4)
	Docetaxel	15 mg/kg, una vez a la semana durante 4 semanas ((q7d)x4)
20	Combinación	50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana durante 4 semanas ((q7d)x4) y 15 mg/kg de Docetaxel, una vez a la semana (3 días después del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1) durante 4 semanas ((q7d)x4)

Los volúmenes de los tumores y los pesos de los animales se registraron 3 veces por semana. La evaluación de los resultados de la terapia se basó en los volúmenes absolutos de tumores individuales.

Material y Métodos:

Los ratones eran Bom/Tac:NMRI-nu/nu hembras. El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 se disolvió en ácido clorhídrico (0,1 N) diluido con NaCl al 0,9%, y se inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola. Un concentrado de infusión de docetaxel se diluyó con NaCl al 0,9% y se inyectó por vía intravenosa. El volumen de administración era de 10 mL por kg de peso corporal para ambos compuestos. Los tumores NCI-H460 se establecieron a partir de células NCI-H460 cultivadas. Los volúmenes de los tumores se determinaron tres veces por semana utilizando un calibrador. El peso de los ratones se determinó como un indicador de la tolerabilidad en los mismos días. Las muestras de plasma se tomaron el último día del tratamiento.

Resultados principales (véanse las Figuras 2.1-2.3)

Breve descripción de las Figuras

Figura 2.1

Las respuestas del tumor NCI-H460 al tratamiento con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 15 mg/kg de docetaxel o ambos. Los ratones portadores de tumores NCI-H460 fueron tratados por vía intravenosa con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x4), con 15 mg/kg de docetaxel, una vez a la semana ((q7d)x4), con ambos en paralelo o una vez a la semana con el vehículo solo, y se registraron a lo largo del tiempo los volúmenes medianos de los tumores. El día 1 era el primer día, el día 25 el último día del tratamiento y el día 43 el día final del cálculo del volumen mediano de los tumores. Los triángulos indican los días de tratamiento.

Figura 2.2

Días hasta que los tumores NCI-H460 alcanzaron un volumen de 1000 mm³.

Ratones portadores de tumores NCI-H460 fueron tratados con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v. una vez a la semana ((q7d)x4), con 15 mg/kg de docetaxel i.v. una vez a la semana ((q7d)x4), o una combinación de ambos compuestos a las mismas dosis. Los ratones tratados con vehículo (una vez a la semana) se utilizaron como controles. Se registraron los días individuales hasta que los tumores NCI-H460 alcanzaron un volumen de 1000 mm³. Cada símbolo representa un tumor individual. Las líneas horizontales representan los días medianos.

Figura 2.3

- 5 Cambio del peso corporal en respuesta al tratamiento con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 15 mg/kg de docetaxel o ambos. Los ratones portadores de tumores NCI-H460 fueron tratados por vía intravenosa con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x4), con 15 mg/kg de docetaxel, una vez a la semana ((q7d)x4), con ambos en paralelo o una vez a la semana con el vehículo solo, y se registraron a lo largo del tiempo los cambios medios del peso corporal. El día 1 era el primer día, el día 25 el último día del tratamiento y el día 43 el día final del cálculo de los pesos corporales medianos. Los triángulos indican los días de tratamiento.
- 10 Resultados el día 17 (fin de los controles):
- 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v., una vez a la semana no demoran significativamente el desarrollo del tumor NCI-H460 (T/C = 65%, $p < 0,05$).
- 15 15 mg/kg de docetaxel, i.v., una vez a la semana demoran significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 42%, $p < 0,05$).
- 20 La administración combinada de 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y 15 mg/kg de docetaxel demoran significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 26%, $p < 0,001$).
- 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 son bien tolerados.
- 15 mg/kg de docetaxel administrados solos o en combinación no son bien tolerados. Los ratones tratados con 15 mg/kg de docetaxel perdieron de media un 4,8% de peso corporal hasta el día 17. La combinación de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y docetaxel indujeron una pérdida del peso corporal de 8,3%.
- 25 Resultados hasta el día 71 (fin del estudio):
- 30 El tratamiento semanal (hasta el día 25) con el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, docetaxel o una combinación de los mismos demora el tiempo medio hasta alcanzar un volumen del tumor de 1000 mm³ durante 4,0 días, 10,5 días ó 28,0 días en comparación con los controles, respectivamente.
- 35 Ratones tratados con 15 mg/kg de docetaxel perdieron adicionalmente peso corporal (hasta un 9,4% el día 24) y hubo que eutanizar a un ratón debido a una grave pérdida de peso corporal. Los ratones tratados simultáneamente con el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y docetaxel perdieron adicionalmente peso corporal (hasta un 10,4% el día 24) y hubo que eutanizar a dos ratones debido a una grave pérdida de peso corporal.
- Conclusiones
- 40 Un tratamiento con dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 no demora significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 65%, $p > 0,05$).
- Docetaxel demora significativamente el desarrollo del tumor (T/C = 42%, $p < 0,05$).
- 45 Una combinación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y docetaxel muestra una demora significativa en el desarrollo en comparación con los controles (T/C = 26%, $p < 0,001$). La diferencia con el tratamiento sencillo con el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 es también significativa ($p < 0,01$), lo que indica que los dos agentes podrían actuar al menos de forma aditiva.
- 50 Combinación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y gemcitabina
(Modelo de páncreas BxPC-3)
- Objetivo del estudio
- 55 El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 es un potente y selectivo inhibidor de la serina/treonina quinasa PLK-1. Gemcitabina (vendida bajo el nombre comercial Gemzar®) es un agente quimioterapéutico convencional para el tratamiento de adenocarcinomas pancreáticos. El objetivo del presente estudio era confirmar la eficacia anticancerígena de dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, gemcitabina y su combinación en el modelo de adenocarcinoma de páncreas humano BxPC-3, desarrollado como xenoinjerto en ratones desprovistos del sistema inmune. Para facilitar la detección de efectos aditivos, sinérgicos o antagonistas se utilizaron dosis subóptimas de ambos compuestos.
- 60

Diseño del estudio

5 Modelo: modelo de adenocarcinoma humano BxPC-3, desarrollado en forma de xenoinjertos subcutáneos en ratones desprovistos del sistema inmune.

Grupos de tratamiento (10 animales por grupo):

10 Controles: vehículo, i.v., una vez a la semana durante 4 semanas ((q7d)x4)
 Compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1
 50 mg/kg, i.v., una vez a la semana durante 6 semanas ((q7d)x6)
 Gemcitabina 100 mg/kg, i.p., una vez a la semana durante 6 semanas ((q7d)x6)
 15 Combinación 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v., una vez a la semana durante 6 semanas ((q7d)x6) y 100 mg/kg de gemcitabina, i.p., una vez a la semana (\approx 1 h después del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1) durante 6 semanas ((q7d)x6)

Los volúmenes de los tumores y los pesos de los animales se registraron 3 veces por semana. La evaluación de los resultados de la terapia se basó en los volúmenes absolutos de tumores individuales.

20 Material y Métodos:

25 Los ratones eran Bom/Tac:NMRI-nu/nu hembras. El compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 se disolvió en ácido clorhídrico (0,1 N) diluido con NaCl al 0,9%, y se inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola. Un concentrado de infusión de gemcitabina se diluyó con NaCl al 0,9% y se inyectó por vía intraperitoneal. El volumen de administración era de 10 mL por kg de peso corporal para ambos compuestos. Los tumores BxPC-3 se establecieron a partir de BxPC-3 cultivados. Los volúmenes de los tumores se determinaron tres veces por semana utilizando un calibrador. El peso de los ratones se determinó como un indicador de la tolerabilidad en los mismos días. Las muestras de plasma se tomaron el último día del tratamiento.

30 Resultados principales (véanse las Figuras 3.1-3.2)

Breve descripción de las Figuras

35 Figura 3.1

Las respuestas del tumor BxPC-3 al tratamiento con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 100 mg/kg de gemcitabina o ambos.

40 Ratones portadores de tumores BxPC-3 fueron tratados por vía intravenosa con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x6), con 100 mg/kg de gemcitabina, una vez a la semana ((q7d)x6), con ambos en paralelo o una vez a la semana con el vehículo solo, y se registraron a lo largo del tiempo los volúmenes medianos de los tumores. El día 1 era el primer día, el día 36 el último día del tratamiento y el día 26 el día final del cálculo del volumen mediano de los tumores.

45 Figura 3.2

Cambio del peso corporal en respuesta al tratamiento con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 100 mg/kg de gemcitabina o ambos.

50 Ratones portadores de tumores BxPC-3 fueron tratados por vía intravenosa con 50 mg/kg de compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, una vez a la semana ((q7d)x6), con 100 mg/kg de gemcitabina una vez a la semana ((q7d)x6), con ambos en paralelo o una vez a la semana con el vehículo solo, y se registraron a lo largo del tiempo los cambios medios del peso corporal. El día 1 era el primer día, el día 36 el último día del tratamiento y el día 43 el último día del cálculo de los pesos corporales medianos. Los triángulos indican los días de tratamiento.

55 Resultados el día 26 (fin de los controles):

60 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, i.v., demoran significativamente el desarrollo del tumor HCT 116 (T/C = 28%).

100 mg/kg de gemcitabina, i.p., sólo demoran marginalmente el desarrollo del tumor (T/C = 65%). No fueron

toleradas dosis mayores de gemcitabina.

5 Una administración combinada de 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y 100 mg/kg de gemcitabina demoran el desarrollo del tumor en la misma medida que el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 solo (T/C = 24%).

10 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, 100 mg/kg de gemcitabina y su combinación fueron bien tolerados. Los ratones control ganaron un 6,2% de peso corporal. Los ratones tratados con 50 mg/kg del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 mostraron un incremento de peso corporal del 8,2%, los ratones tratados con 100 mg/kg de gemcitabina ganaron una media de 8,8% de peso corporal y los ratones tratados con la combinación ganaron un 8,5 % de peso corporal.

Resultados el día 43 (fin del estudio):

15 El tratamiento semanal (hasta el día 36) con el compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y gemcitabina demora el tiempo medio hasta alcanzar un volumen del tumor de 1000 mm³ en la misma medida. No existe una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Conclusiones

20 Un tratamiento con dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 demora significativamente el desarrollo del tumor y es bien tolerado. En contraposición, la dosis tolerada máxima de gemcitabina no da como resultado una actividad anti-tumoral significativa.

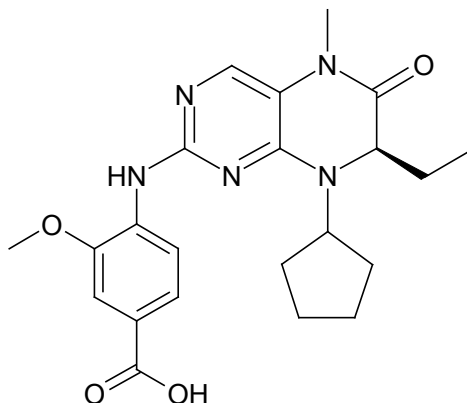
25 El tratamiento con la combinación de dosis subóptimas del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1 y gemcitabina muestra una demora en el desarrollo equiparable a la del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, lo que indica que los dos agentes no actúan de modo antagonista en este modelo.

30 Un procedimiento para la fabricación del compuesto ejemplificado nº 46 de la Tabla 1, es decir el compuesto 4-[[[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida, se describe en el documento WO 03/20722, así como en el documento WO 04/76454, que se incorporan en esta memoria como referencia.

35 Sin embargo, con el fin de una mayor compleción, también se describe aquí en lo que sigue un procedimiento para la fabricación del compuesto 4-[[[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida. Este método ha de entenderse como una ilustración de la invención, sin limitarlo a su materia objeto.

40 Síntesis de 4-[[[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida

Para la síntesis, se prepara en primer lugar un compuesto intermedio Z3 según se describe más abajo.



45 54,0 g (0,52 mol) de ácido D-2-aminobutírico se suspenden en 540 mL de metanol y se reúnen lentamente con 132 g (1,1 mol) de cloruro de tionilo al tiempo que se enfría con hielo. La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 h y luego se evapora. El aceite remanente se combina con 540 mL de terc.-butilmetiléter, y los cristales incoloros formados se

filtran con succión.

Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros)

5 74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 mL (0,49 mol) de ciclopentanona se disuelven en 800 mL de diclorometano. Después de la adición de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0°C, la mezcla se agita durante 12 h a la temperatura ambiente y luego se añaden 500 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 20%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan.

10 Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite amarillo claro)

15 40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato de potasio se suspenden en 600 mL de acetona y se reúnen con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 mL de acetona, al tiempo que se enfría con hielo. Después de 12 h, se añaden 5,0 g adicionales de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en 800 mL de acetato de etilo y 600 mL de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan.

20 Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite pardo)

25 100 g del compuesto Z3c se disuelven en 650 mL de ácido acético glacial y, a 70°C, se añaden en tandas 20 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 1 h a 70°C y luego durante 1,5 h a 100°C y después se filtra en caliente a través de diatomita (tierra de diatomeas). La mezcla de reacción se evapora, se recoge en metanol/diclorometano, se aplica a gel de sílice y se purifica con acetato de etilo mediante extracción de Soxhlet. El disolvente se separa y el residuo se agita con metanol.

Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales pardos claros)

30 25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 mL (0,1 mol) de yoduro de metilo se disponen en 250 mL de dimetilacetamida y, a -10°C, se añaden 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Esto se agita durante 20 min a 0°C, después durante 30 min a la temperatura ambiente y, finalmente, se añade hielo. La mezcla de reacción se evapora y se reúne con 300 mL de agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

35 Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro)

40 6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se suspenden en 90 mL de etanol y 350 mL de agua, se reúnen con 3,5 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se agita con metanol/dietil-éter y el precipitado formado se filtra con succión.

Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales beis claros)

45 4-[[[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida se obtiene como se describe más abajo.

50 0,15 g del compuesto Z3, 0,12 g de TBTU, 0,12 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Después se añaden 50 mg de 1-metil-4-aminopiperidina, y la mezcla se agita durante 2,5 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae luego con agua y después se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo caliente y se cristaliza en éter y éter de petróleo.

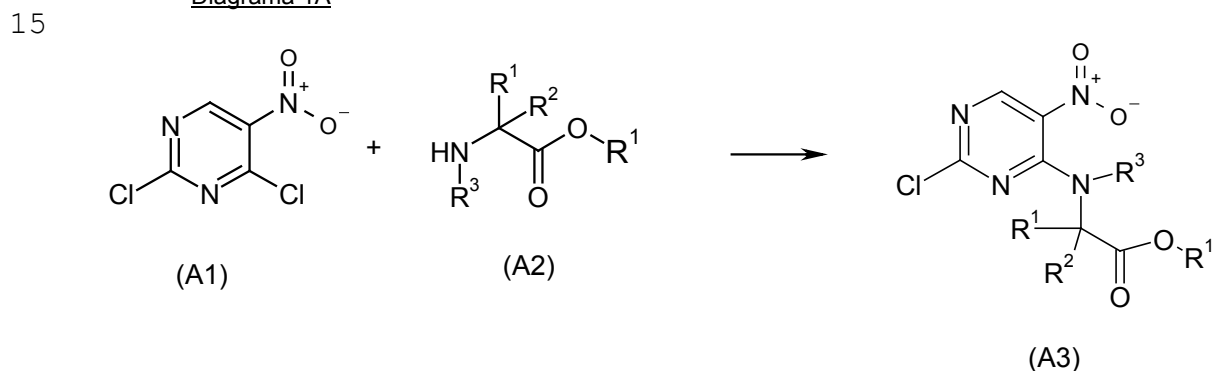
Rendimiento: 0,025 g de cristales blancos. P.f.: 203°C en forma de una base.

55 Todos los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los métodos de síntesis A descritos aquí en lo que sigue, mientras que los sustituyentes de fórmula general (A1) a (A9) tienen los significados dados antes en esta memoria. Este método ha de entenderse como una ilustración de la invención sin limitarlo a su materia objeto.

Método A

ETAPA 1A

5 Un compuesto de fórmula (A1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (A2) para obtener un compuesto de fórmula (A3) (Diagrama 1A). Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el documento WO 00/43369 o WO 00/43372. El compuesto (A1) está comercialmente disponible, por ejemplo de City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU. El compuesto (A2) se puede preparar mediante procesos conocidos a partir de la bibliografía: (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt Liebigs Ann. Chem. 1986, 314-333; (b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374; (c) R.K. Olsen, J. Org. Chem. 1970, 35, 1912-1915; (d) F.E. Dutton, B.H. Byung, Tetrahedron Lett. 1998, 30, 5313-5316; (e) J.M. Ranajuhi, M.M. Joullie Synth. Commun. 1996, 26, 1379-1384).

Diagrama 1A

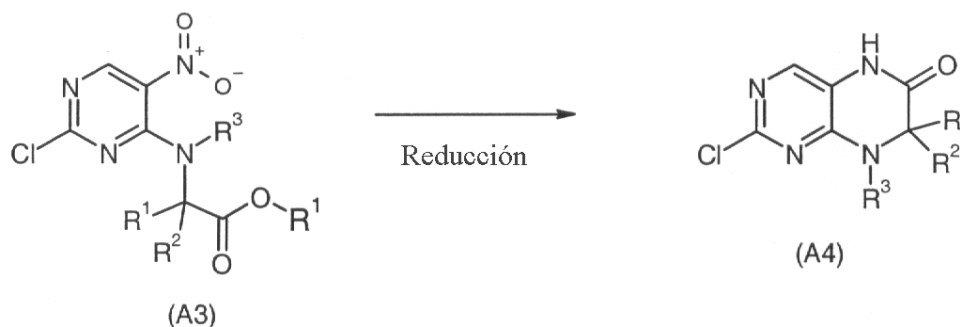
20 En la Etapa 1A, 1 equivalente del compuesto (A1) y 1 a 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,1 equivalentes de una base, preferiblemente carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, lo más preferiblemente carbonato de potasio, se agitan en un diluyente opcionalmente mezclado con agua, por ejemplo acetona, tetrahydrofurano, dietiléter, ciclohexano, éter de petróleo o dioxano, preferiblemente ciclohexano o dietiléter.

25 A una temperatura de 0 a 15°C, preferiblemente 5 a 10°C, se añade gota a gota 1 equivalente de un aminoácido de fórmula (A2), disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona, tetrahydrofurano, dietiléter, ciclohexano o dioxano. La mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura de 18°C a 30°C, de preferencia aproximadamente 22°C, con agitación y luego se agita durante 10 a 24 horas adicionales, de preferencia aproximadamente 12 horas. Después, el diluyente se separa por destilación, el residuo se reúne con agua y la mezcla se extrae dos a tres veces con un disolvente orgánico, tal como dietiléter o acetato de etilo, preferiblemente acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y el disolvente se separa por destilación. El residuo (compuesto A3) se puede utilizar en la Etapa 2 sin ninguna purificación previa.

ETAPA 2A

35 El compuesto obtenido en la Etapa 1A (A3) se reduce en el grupo nitro y se cicla para formar el compuesto de fórmula (A4) (Diagrama 2A).

Diagrama 2A

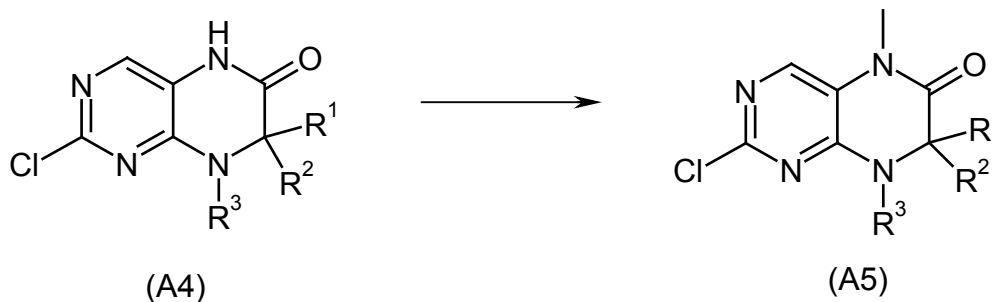


5 En la Etapa 2A, 1 equivalente del compuesto nitro (A3) se disuelve en un ácido, preferiblemente ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferiblemente ácido acético glacial, y se calienta hasta 50 a 70°C, de preferencia a aproximadamente 60°C. Luego se añade un agente reductor, por ejemplo zinc, estaño o hierro, preferiblemente virutas de hierro, para completar la reacción exotérmica, y la mezcla se agita durante 0,2 a 2 horas, de preferencia 0,5 horas, a 100 hasta 125°C, de preferencia a aproximadamente 117°C. Después de enfriar hasta la temperaturta ambiente, la sal de hierro se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recoge en un disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo acetato de etilo o diclorometilo/metanol 9/1 y solución semisaturada de NaCl y, por ejemplo, se filtra a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo (compuesto (A4)) se puede purificar mediante cromatografía o mediante cristalización o se puede utilizar en forma del producto bruto en la etapa 3A de la síntesis.

15 ETAPA 3A

El compuesto obtenido en la Etapa 2A (A4) se puede hacer reaccionar mediante sustitución electrófila, tal como se demuestra en el Diagrama 3A, para obtener el compuesto de fórmula (A5).

20 Diagrama 3A



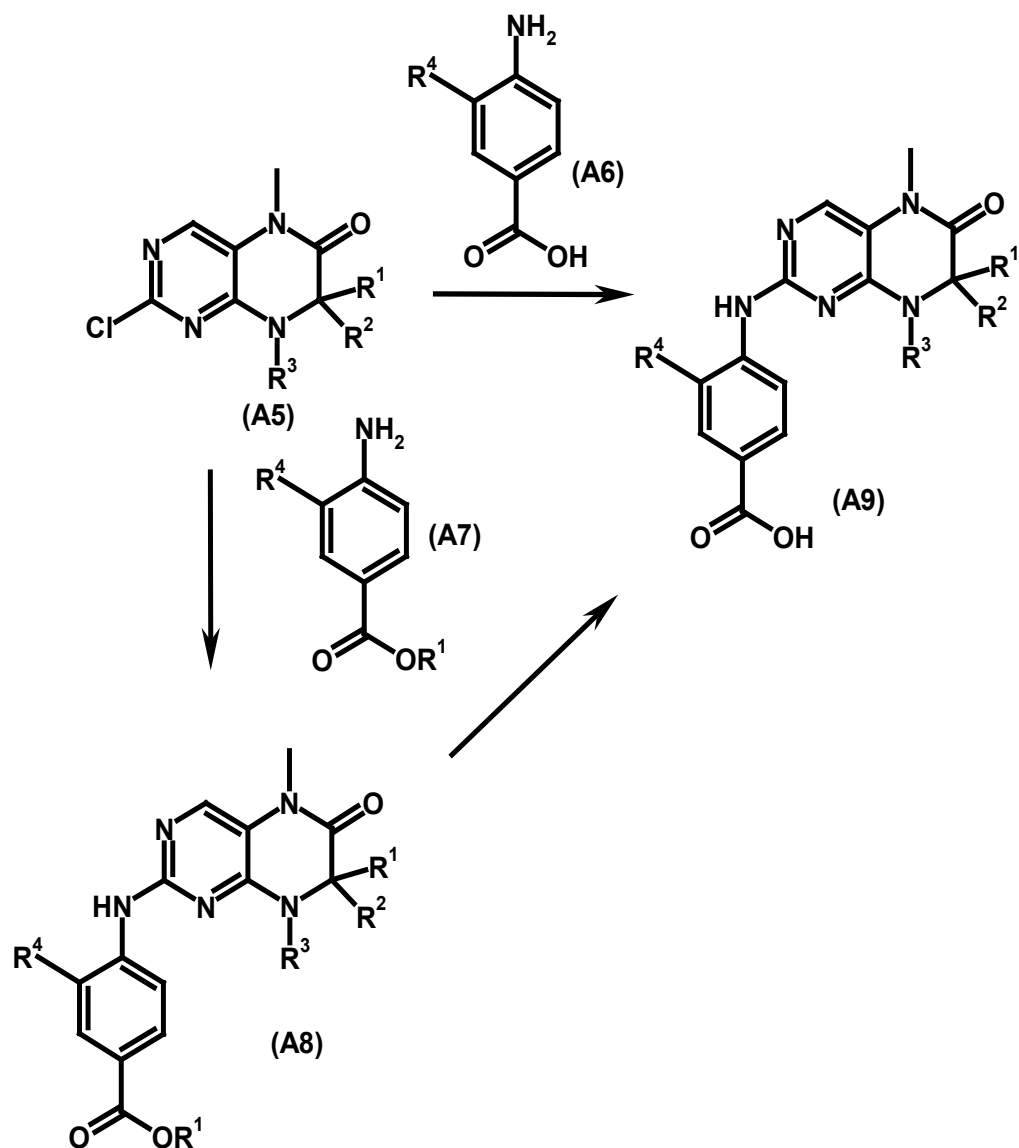
25 En la Etapa 3A, 1 equivalente de la amida de fórmula (A4) se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, preferiblemente dimetilacetamida, y se enfría hasta aproximadamente -5 a 5°C, de preferencia a 0°C.

30 Después, se añaden 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y 0,9 a 1,3 equivalentes de un reactivo de metilación, por ejemplo yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1 - 3 horas, de preferencia aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0 a 10°C, de preferencia a aproximadamente 5°C, y se puede opcionalmente dejar reposar durante 12 horas adicionales a esta temperatura. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y el precipitado se aísla. El residuo (compuesto (A5)) se puede purificar mediante cromatografía, preferiblemente sobre gel de sílice, o mediante cristalización, o se puede utilizar en forma de un producto bruto en la Etapa 4A.

35 Etapa 4A

La aminación del compuesto (A5) obtenido en la Etapa 3A para proporcionar el compuesto de fórmula (A9) (Diagrama 4A) se puede llevar a cabo utilizando los métodos conocidos de la bibliografía, para las variantes 4.1 A, a partir de, por ejemplo, (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie J. Chem. Soc. 1951, 1218-1221 o (b) F.H.S. Curd, F.C.

Rose, J. Chem. Soc. 1946, 343-348 para las variantes 4.2 A a partir de, por ejemplo, (a) Banks J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1131, (b) Ghosh y Dolly J. Indian Chem. Soc. 1981, 58, 512-513, o (c) N.P. Reddy y M. Tanaka Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4807-4810.

5 Diagrama 4A

10 Por ejemplo, en la variante 4.1 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes, de preferencia aproximadamente 2 equivalentes del compuesto (A6) se calientan sin un disolvente o en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, sulfolano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o dioxano, preferiblemente sulfolano, durante 0,1 a 4 horas, de preferencia 1 hora, a 100 hasta 220°C, preferiblemente a aproximadamente 160°C. Después del enfriamiento, el producto (A9) se cristaliza mediante la adición de disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo dietiléter/metanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, o dietiléter, de preferencia dietiléter/metanol 9/1, o se purifica mediante cromatografía.

15

Por ejemplo, en la variante 4.2 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) se agitan con ácido, por ejemplo 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico al 10-38% y/o un alcohol, por ejemplo etanol, propanol, butanol, preferiblemente etanol, a la temperatura de reflujo durante 1 a 48 horas, de preferencia aproximadamente 5 horas. El producto precipitado (A9) se separa por filtración y, opcionalmente, se lava con agua, se seca y cristaliza en un disolvente orgánico adecuado.

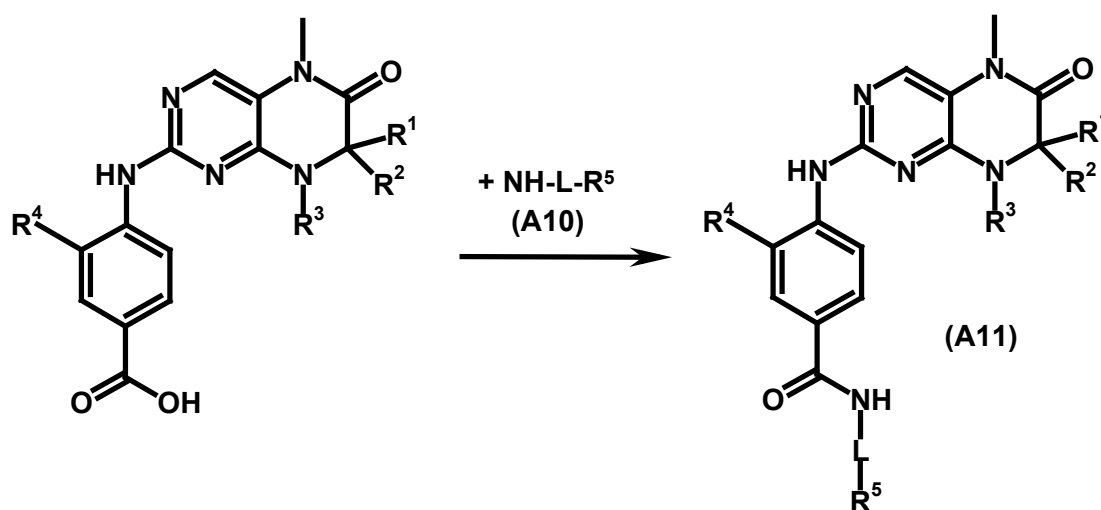
20

Por ejemplo, en la variante 4.3 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes del compuesto (A7) se

disuelven en un disolvente, por ejemplo tolueno o dioxano y se reúnen con un ligando de fosfina, por ejemplo 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y un catalizador de paladio, por ejemplo tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) y una base, por ejemplo carbonato de cesio, y se somete a reflujo durante 1 - 24 h, preferiblemente 17 h. La mezcla de reacción se purifica, por ejemplo sobre gel de sílice, y el producto (A8) se aísla a partir de la solución o se obtiene mediante cristalización adecuada. El producto (A8) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo dioxano, y se mezcla con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico semiconcentrado, por ejemplo en la relación de disolvente a ácido de 3:1. Después, la mezcla se somete a reflujo durante 1 - 48 h, por ejemplo 12 h, y el precipitado formado se aísla. Si se desea, el producto (A9) se purifica mediante cristalización.

10 Etapa 5A

Diagrama 5A



15 Por ejemplo, 1 equivalente del compuesto (A9) se disuelve con 1 equivalente de un reactivo activante, por ejemplo tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'- tetrametiluronio (TBTU) y una base, por ejemplo 1,5 equivalentes de diisopropiletilamina (DIPEA) en un diluyente orgánico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, preferiblemente diclorometano o demetilformamida. Después de la adición de 1 equivalente de la amina (A10), la mezcla de reacción se agita durante 0,1 a 24 horas, de preferencia durante aproximadamente 2 horas a 20°C hasta 100°C. El producto de fórmula (A11) se obtiene, por ejemplo, mediante cristalización o purificación cromatográfica.

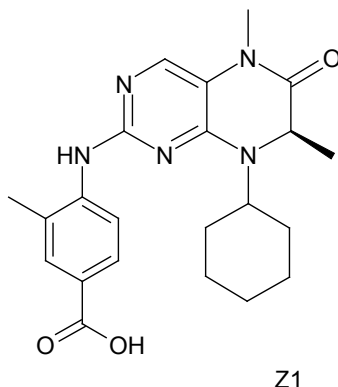
25 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar de manera análoga a los siguientes ejemplos de síntesis. La numeración de los ejemplos corresponde a la numeración utilizada en la Tabla 1. Sin embargo, estos ejemplos pretenden sólo ser ejemplos de procesos para ilustrar la invención adicionalmente, sin limitar la invención a su materia objeto.

La preparación de algunos compuestos intermedios utilizados para sintetizar el compuesto también se describe en lo que sigue.

30 Preparación de los ácidos

Para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 94 y 95 de la Tabla 1, se prepara primero un compuesto intermedio Z1

35



según se describe aquí en lo que sigue.

5

50,0 g (0,48 mol) de éster D-alanina metílico x HCl y 49,1 g (0,50 mol) de ciclohexanona se disponen en 300 mL de diclorometano y luego se reúnen con 41,0 g (0,50 mol) de acetato de sodio y 159,0 g (0,75 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante una noche y luego se añaden 300 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan.

10

Rendimiento: 72,5 g de un compuesto Z1a (líquido transparente)

15

72,5 g del compuesto Z1a se disponen en 500 mL de agua y se añaden 76,6 g (0,39 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 mL de dietil-éter. A una temperatura de -5°C se añaden gota a gota 100 mL de solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%. La mezcla se agita durante 3 h a -5°C y durante 12 h adicionales a la temperatura ambiente. La fase orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación, el producto se separa por cristalización.

20

Rendimiento: 48,0 g de un compuesto Z1b (cristales amarillos)

25

48,0 g del compuesto Z1b se disuelven en 350 mL de ácido acético glacial y se calientan hasta 60°C. Se añaden 47,5 g de polvo de hierro, al tiempo que la temperatura asciende hasta 105°C. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a 80°C, luego se filtra en caliente a través de celulosa y se evapora. El residuo se agita en agua y acetato de etilo, se filtra con succión y el precipitado gris claro se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra a través de carbón vegetal activado y se evapora. Se obtienen algunos sólidos gris claro más.

30

Rendimiento: 29,5 g de un compuesto Z1c (cristales gris claro)

35

32,1 g del compuesto Z1c se disponen en 300 mL de dimetilacetamida y se reúnen con 13 mL (0,2 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se añaden en tandas 6,4 g (0,16 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vierte sobre 800 mL de agua helada. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

Rendimiento: 33,0 g de un compuesto Z1d (cristales beis)

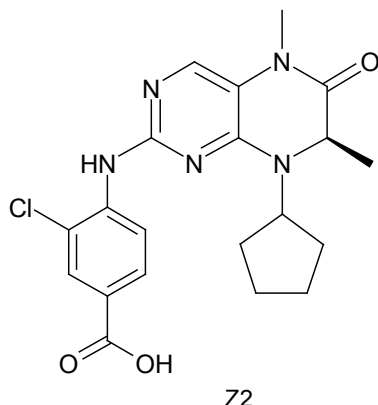
40

4,0 g del compuesto Z1d y 2,3 g (15 mmol) de ácido 4-amino-3-metilbenzoico se suspenden en 50 mL de etanol y 120 mL de agua, se reúnen con 2 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h. El precipitado formado tras el enfriamiento se filtra con succión y se lava con agua, etanol y dietil-éter.

Rendimiento: 2,9 g de un compuesto Z1 (cristales incoloros)

45

Para sintetizar los compuestos del Ejemplo 188 y del Ejemplo 203 de la Tabla 1, primeramente se prepara un compuesto intermedio Z2



según se describe a continuación.

5

Una solución de 128,2 g (0,83 mol) de éster etílico de D-alanina x HCl y 71,5 g (0,85 mol) de ciclopentanona en 1500 mL de diclorometano se reúne con 70,1 g (0,85 mol) de acetato de sodio y 265,6 g (1,25 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 12 h y luego se vierte en 1,5 l de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan.

10

Rendimiento: 143,4 g de un compuesto Z2a (aceite incoloro)

15

66,0 g del compuesto Z2a se disponen en 500 mL de agua y se reúnen con 85,0 g (0,44 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 mL de dietil-éter. A -5°C se añaden gota a gota 100 mL de solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%, y la mezcla de reacción se agita durante 48 h a la temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con dietil-éter, las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El sólido rojo oscuro se agita con éter de petróleo y se filtra con succión.

20

Rendimiento: 88,0 g de un compuesto Z2b (cristales amarillo)

25

88,0 g del compuesto Z2b se disuelven en 1000 mL de ácido acético glacial y a 60°C se reúnen en tandas con 85 g de polvo de hierro, al tiempo que la temperatura se eleva hasta 110°C. Se agita durante 1 h a 60°C, después se filtra con succión en caliente a través de celulosa y se evapora. El sólido pardo se agita con 700 mL de agua y se filtra con succión.

Rendimiento: 53,3 g de un compuesto Z2c (cristales pardo claro)

30

53,3 g del compuesto Z2c se disuelven en 300 mL de dimetilacetamida y se reúnen con 13 mL (0,21 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se añaden en tandas 5,0 g (0,21 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 12 h la mezcla de reacción se vierte sobre 1000 mL de agua helada, y el precipitado formado se filtra con succión.

35

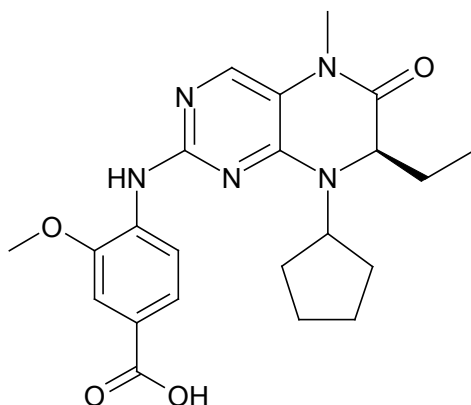
Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z2d (cristales incoloros)

4,0 g del compuesto Z2d y 2,8 g (16 mmol) de ácido 4-amino-3-clorobenzoico se suspenden en 25 mL de etanol y 60 mL de agua, se reúnen con 3 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 43 h. El precipitado formado tras el enfriamiento se filtra con succión y se lava con agua, etanol y dietil-éter.

40

Rendimiento: 0,9 g de un compuesto Z2 (cristales incoloros)

Para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 19, 21, 22, 23, 45, 46, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 184, 166 y 187 de la Tabla 1, se prepara primero un compuesto intermedio Z3



Z3

según se describe a continuación.

5

54,0 g (0,52 mol) de ácido D-aminobutírico se suspenden en 540 mL de metanol y lentamente se reúnen con 132 g (1,1 mol) de cloruro de tionilo, al tiempo que se enfría con hielo. La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 h y luego se evapora. El aceite remanente se reúne con 540 mL de terc.-butilmetiléter y los cristales incoloros formados se filtran con succión.

10

Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros)

15

74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 mL (0,49 mol) de ciclopentanona se disuelven en 800 mL de diclorometano. Después de la adición de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0°C, la mezcla se agita durante 12 h a la temperatura ambiente y luego se añaden 500 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 20%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan.

20

Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite amarillo claro).

25

40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato de potasio se suspenden en 600 mL de acetona y se reúnen con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 mL de acetona, al tiempo que se enfría con hielo. Después de 12 h, se añaden 5,0 g adicionales de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina, y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en 800 mL de acetato de etilo y 600 mL de agua, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan.

Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite pardo)

30

100 g del compuesto Z3c se disuelven en 650 mL de ácido acético glacial y, a 70°C, se añaden en tandas 20 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 1 h a 70°C, luego durante 1,5 h a 100°C y después se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en metanol/diclorometano, se aplica a gel de sílice y se purifica con acetato de etilo mediante extracción de Soxhlet. El disolvente se separa, y el residuo se agita con metanol.

35

Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales pardos claros)

40

25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 mL (0,1 mol) de yoduro de metilo se disponen en 250 mL de dimetilacetamida y, a -10°C, se añaden 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Se agita durante 20 min a 0°C, después durante 30 min a la temperatura ambiente y, finalmente, se añade hielo. La mezcla de reacción se evapora y se reúne con 300 mL de agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro)

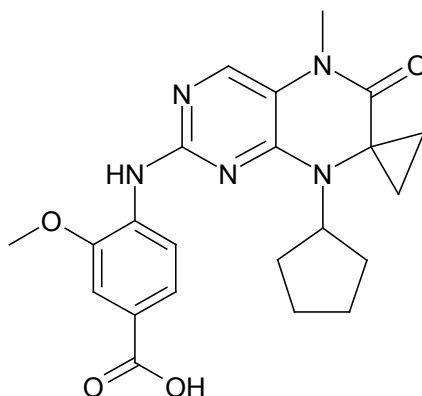
45

6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se suspenden en 90 mL de etanol y 350 mL de agua, se reúnen con 3,5 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h. La

mezcla de reacción se evapora, el residuo se agita con metanol/dietil-éter y el precipitado formado se filtra con succión.

Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales beis claros)

5 Para sintetizar el compuesto de los Ejemplos 81, 82, 93 y 137 de la Tabla 1, primero se prepara un compuesto intermedio Z4



Z4

10

según se describe a continuación.

15 25,0 g (0,19 mol) de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de etilo x HCl y 16,8 g (0,20 mol) de ciclopentanona se disuelven en 300 mL de diclorometano y se reúnen con 16,4 g (0,20 mol) de acetato de sodio y 61,7 g (0,29 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agita durante una noche, y la mezcla de reacción se vierte luego sobre 400 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan.

20 Rendimiento: 34,5 g de un compuesto Z4a (aceite incoloro)

42,5 g (0,22 mol) de 2,4-dicloro-5-nitripirimidina en 350 mL de dietil-éter se añaden a una mezcla de 34,5 g del compuesto Z4a en 350 mL de agua. A -5°C, la mezcla se reúne con 80 mL de solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10% y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan.

25

Rendimiento: 53,8 g de un compuesto Z4b (aceite pardo)

20,1 g del compuesto Z4b se disuelven en 200 mL de ácido acético glacial y se reúnen en tandas a 60°C con 19,1 g de polvo de hierro, tiempo durante el cual la temperatura se elevó hasta 100°C. La mezcla se agita durante 3 h a 60°C, después se filtra con succión a través de celulosa y se evapora. El residuo se agita en agua y acetato de etilo, y el precipitado amarillo se filtra con succión. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. Después de la adición de dietil-éter adicional, se separa por cristalización producto adicional.

35

Rendimiento: 4,0 g de un compuesto Z4c (cristales amarillos)

7,8 g del compuesto Z4c y 2,6 mL (0,04 mol) de yoduro de metilo se disuelven en 100 mL de dimetilacetamida y, a -5°C, se añaden en tandas 1,5 g (0,04 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, y el precipitado formado se filtra con succión.

40

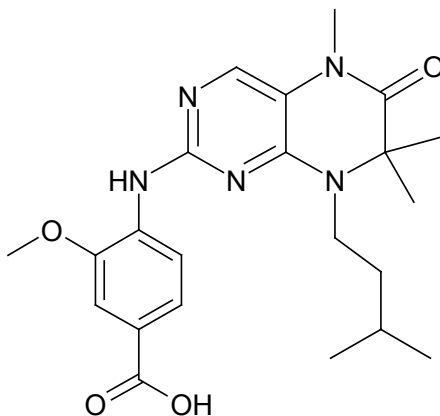
Rendimiento: 7,5 g de un compuesto Z4d (cristales pardos claros)

3,0 g del compuesto Z4d y 1,9 g (11 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se suspenden en 40 mL de etanol y 80 mL de agua, se reúnen con 2 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 20 h. Se añaden 0,5 g adicionales de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y se someten a reflujo durante 48 h. El precipitado formado tras el enfriamiento se filtra con succión y se lava con agua, etanol y dietil-éter.

45

Rendimiento: 2,1 g de un compuesto Z4 (cristales incoloros) p.f. 222-223°C

5 Para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 y 212 de la Tabla 1, se prepara primero un compuesto intermedio Z5



Z5

como se describe a continuación.

10 Una mezcla de 73,4 mL (0,5 mol) de 2-bromoisobutirato de etilo, 87,1 mL (0,75 mol) de 3-metil-1-butilamina, 82,5 g (0,6 mol) de yoduro de sodio y 76,0 g (0,6 mol) de carbonato de potasio en 1000 mL de acetato de etilo se somete a reflujo durante 3 días. Toda sal presente se separa por filtración y el filtrado se evapora.

15 Rendimiento: 97,0 g de un compuesto Z5a (aceite rojo)

49,0 g (0,25 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 38,3 g (0,28 mol) de carbonato de potasio se suspenden en 500 mL de acetona y, a 0°C, se reúnen con 93,0 g del compuesto Z5a en 375 mL de acetona. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente, se filtra y se evapora. El residuo disuelto en acetato de etilo se lava con agua, y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

20

Rendimiento: 102,7 g de un compuesto Z5b (aceite pardo)

25 22,7 g del compuesto Z5b se disuelven en 350 mL de ácido acético glacial y, a 60°C, se reúnen en tandas con 17,4 g de polvo de hierro. Después de finalizar la adición, la mezcla se somete a reflujo durante 0,5 h, se filtra en caliente y se evapora. El residuo se recoge en 200 mL de diclorometano/metanol (9:1) y se lava con solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtra con succión a través de tierra de diatomeas, se seca sobre MgSO₄, se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1)

30 Rendimiento: 1,9 g de un compuesto Z5c (cristales incoloros)

1,9 g del compuesto Z5c se disuelven en 32 mL de dimetilacetamida y, al tiempo que se enfría con hielo, se reúnen con 0,3 g (7 mmol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. Después de 10 min, se añaden 0,5 mL (7 mmol) de hidruro de metilo y se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se reúne con agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

35

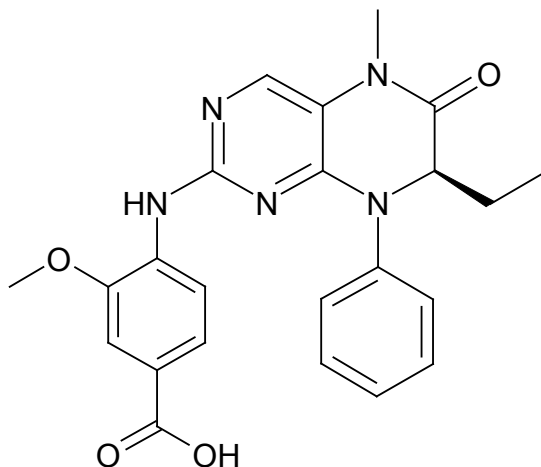
Rendimiento: 1,6 g de un compuesto Z5d (cristales incoloros)

14,0 g del compuesto Z5d y 10,0 g (0,06 mol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se suspenden en 200 mL de dioxano y 80 mL de agua, se reúnen con 10 mL de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 40 h. El precipitado formado tras el enfriamiento se filtra con succión y se lava con agua, dioxano y dietil-éter.

40

Rendimiento: 13,9 g de un compuesto Z5 (cristales incoloros)

45 Para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 88, 194, 229 y 89 de la Tabla 1, se mprepara primero un compuesto intermedio Z6



Z6

5 según se describe a continuación.

6,0 g (0,06 mol) de ácido L-2-aminobutírico se disponen en 80 mL de ácido sulfúrico 0,5 M y, a 0°C, se reúnen con 5,5 g (0,08 mol) de nitrito de sodio en 15 mL de agua. La mezcla de reacción se agita durante 22 h a 0°C, se reúne con sulfato de amonio y se filtra. El filtrado se extrae con dietil-éter y la fase orgánica reunida se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

Rendimiento: 6,0 g de un compuesto Z6a (aceite amarillo)

200 mL de metanol se reúnen sucesivamente con 65,0 mL (0,89 mol) de cloruro de tionilo y 76,0 g del compuesto Z6a en 50 mL de metanol, al tiempo que se enfría con hielo. La mezcla resultante se agita durante 1 h a 0°C y durante 2 h a la temperatura ambiente y luego el metanol y el cloruro de tionilo remanente se eliminan en vacío a 0°C.

Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z6b (aceite amarillo)

30,0 mL (0,17 mol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico se disponen en 150 mL de diclorometano y, al tiempo que se enfrían con hielo, se añade en el espacio de una hora una solución de 20,0 g del compuesto Z6b y 14,0 mL (0,17 mol) de piridina en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agita durante 2 h a la temperatura ambiente y toda sal formada se filtra con succión y luego se lava con 100 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

Rendimiento: 42,0 g de un compuesto Z6c (aceite amarillo claro)

42,0 g del compuesto Z6c en 200 mL de diclorometano se añaden gota a gota, en el espacio de una hora, a una solución de 15,5 mL (0,17 mol) de anilina y 24,0 mL (0,17 mol) de trietilamina en 400 mL de diclorometano, al tiempo que se enfría con hielo. La mezcla se agita durante 1 h a la temperatura ambiente y durante 2 h adicionales a 35°C. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo remanente se purifica mediante destilación (95-100°C), 1*10⁻³ mbar).

35 Rendimiento: 14,0 g de un compuesto Z6d (aceite incoloro)

14,0 g del compuesto Z6d y 16,0 g (0,1 mol) de carbonato de potasio se suspenden en 100 mL de acetona y, a 10°C, se reúnen con 16,0 g (0,08 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina. La mezcla se agita durante 4 h a 40°C, cualesquiera sales formadas se filtran con succión y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en 300 mL de acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

Rendimiento: 31,0 g de un compuesto Z6e (aceite pardo)

31,0 g del compuesto Z6e se disuelven en 200 mL de ácido acético glacial y, a 60°C, se reúnen en tandas con 10 g

de polvo de hierro, tiempo durante el cual la temperatura se elevó hasta 85°C. La mezcla se agita durante una hora adicional a 60°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se evapora. El residuo se agita con metanol.

Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6f (cristales pardos)

5 A -20°C se añaden en tandas 0,6 g (16 mmol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral a una mezcla de 4,5 g del compuesto Z6f y 1,0 mL (16 mmol) de yoduro de metilo en 100 mL de dimetilacetamida. Después de 1 h, la mezcla de reacción se reúne con 50 mL de agua y se evapora. El residuo se agita con 200 mL de agua, el precipitado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

10 Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6g (cristales incoloros)

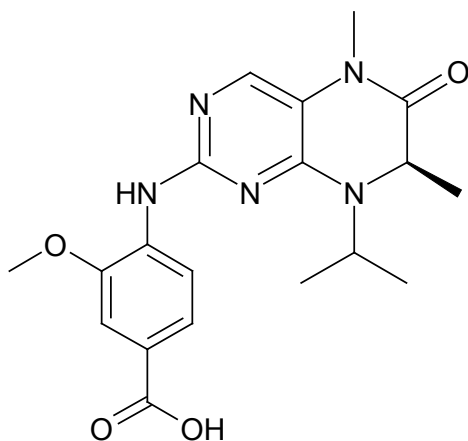
15 Una suspensión de 1,5 g del compuesto Z6g y 1,4 g (8 mmol) de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo en 30 mL de tolueno se reúne con 0,4 g (0,6 mmol) de 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,23 g (0,3 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y 7,0 g (21 mmol) de carbonato de cesio y se somete a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se aplica a gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 9:1).

20 Rendimiento: 1,7 g de un compuesto Z6h (cristales amarillos)

1,7 g del compuesto Z6h se disuelven en 50 mL de dioxano, se reúnen con 15 mL de ácido clorhídrico semiconcentrado y se someten a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, el precipitado formado se filtra con succión.

25 Rendimiento: 1,1 g de un compuesto Z6 (sólido incoloro)

Para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 26, 20, 32, 56, 101, 112 y 209 de la Tabla 1, se prepara primero un compuesto intermedio Z7



Z7

según se describe a continuación.

35 50,0 g (0,36 mol) de éster metílico D-alanina x HCl se suspenden en 500 mL de diclorometano y 35 mL de acetona y se reúnen con 30,0 g (0,37 mol) de acetato de sodio y 80,0 g (0,38 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 12 h y luego se vierte sobre 400 mL de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora.

40 Rendimiento: 51,0 g de un compuesto Z7a (aceite amarillo)

45 Una suspensión de 51,0 g del compuesto Z7a en 450 mL de agua se reúne con 80,0 g (0,41 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropiridina en 450 mL de dietil-éter. A -5°C se añaden gota a gota 100 mL de una solución de hidrógeno-carbonato de potasio al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora.

Rendimiento: 74 g de un compuesto Z7b (aceite amarillo)

- 5 18,6 g del compuesto Z7b se disuelven en 200 mL de ácido acético glacial y, a 60°C, se reúne en tandas con 20,0 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 2 h a 60°C y luego se filtra con succión a través de celulosa. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y amoníaco concentrado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se cristaliza en dietil-éter.

Rendimiento: 9,8 g de un compuesto Z7c (cristales incoloros)

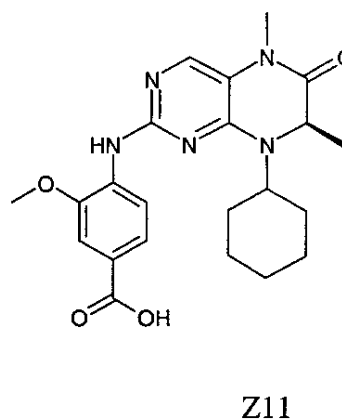
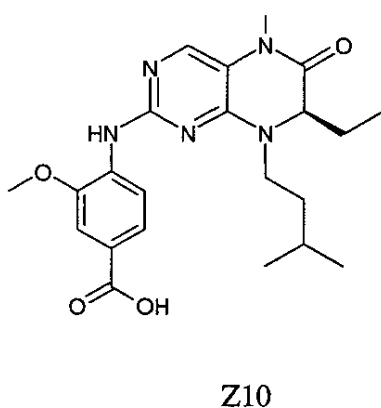
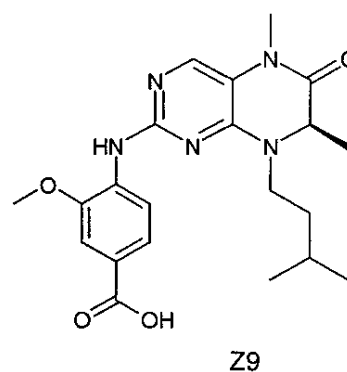
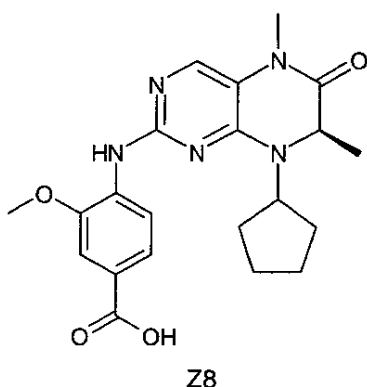
- 10 17,0 g del compuesto Z7c y 7 mL (0,1 mol) de yoduro de metilo se disuelven en 200 mL de dimetilacetamida y, a -5°C, se reúnen con 4,0 g (0,1 mol) de hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita durante 30 min y luego se vierte sobre 300 mL de agua helada. El precipitado formado se filtra con succión y se agita con éter de petróleo.

- 15 Rendimiento: 14,8 g de un compuesto Z7d (cristales beis)

0,9 g del compuesto Z7d y 1,5 g (9 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico se calientan hasta 210°C durante 30 min. Después de enfriar, el residuo se agita con acetato de etilo y el precipitado obtenido se filtra con succión.

- 20 Rendimiento: 1,2 g de un compuesto Z7 (cristales gris)

Los siguientes ácidos se pueden preparar, por ejemplo, de manera análoga a los métodos de síntesis descritos antes en esta memoria.



- 25 Síntesis de los componentes amino L-R5

Las siguientes aminas,

1,1-dimetil-2-dimetilamino-1-il-etilamina y 1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etilamina,



5

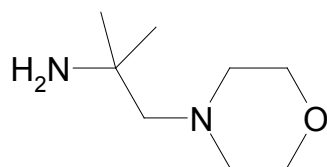
se pueden obtener como sigue.

Los compuestos se pueden preparar de acuerdo con las siguientes referencias: (a) S. Schuetz et al. *Arzneimittel-Forschung* 1971, 21, 739-763, (b) V.M. Belikov et al. *Tetrahedron* 1979, 26, 1199-1216 y (c) E.B. Butler y McMillan J. *Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 2878.

10

Otras aminas se pueden preparar como sigue de una manera modificada en comparación con la bibliografía descrita anteriormente.

15 1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina



20

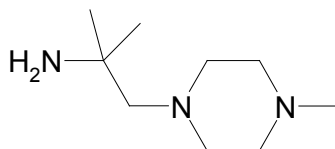
8,7 mL de morfolina y 9,3 mL de 2-nitropropano se preparan al tiempo que la reacción se enfría con hielo, se añaden lentamente gota a gota 7,5 mL de formaldehído (al 37%) y 4 mL de una solución de NaOH de 0,5 mol/l (<10°C). Después, la mezcla se agita durante 1 h a 25°C y durante 1 h a 50°C. La solución se trata con agua y éter y la fase acuosa se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica reunida se seca sobre Na₂SO₄ y se reúne con HCl en dioxano (4 mol/l), y el precipitado formado se filtra con succión. Rendimiento: 21,7 g de un polvo blanco. 5 g del polvo blanco se disuelven en 80 mL de metanol y, con la adición de 2 g de RaNi se tratan con hidrógeno a 35°C y 3,5 kg/cm² durante 40 minutos. Esto proporciona 3,6 g de 1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina.

25

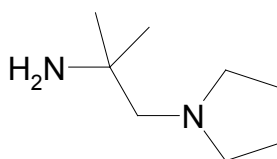
Las siguientes aminas se pueden preparar análogamente.

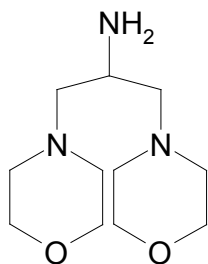
1,1-dimetil-N-metilpiperazin-1-il-etilamina

30

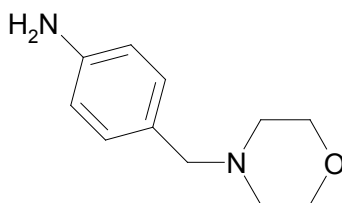


1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etilamina



1,3-DIMORFOLIN-2-AMINO-PROPANO

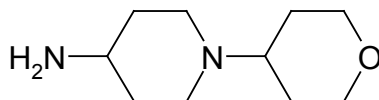
5 5 g de 1,3-dimorfolina-2-nitropropano, obtenido de Messrs. Aldrich, se disuelven en 80 mL de metanol y se tratan con hidrógeno durante 5,5 h a 30°C y 3,5 kg/cm² con la adición de 2 g de RaNi. Esto proporciona 4,2 g de 1,3-dimorfolin-2-amino-propano.

4-aminobencilmorfolina

10 La preparación de esta amina se describe en la siguiente referencia:
S. Mitsuru et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 2049-2063.

4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina

15



20 20 g (100 mmol) de 4-terc.-butiloxicarbonil-aminopiperidina se disuelven en 250 mL de CH₂Cl₂ y se agitan durante 12 h a TA con 10 g (100 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 42 g (200 mmol) de NaBH(OAc)₃. Después se añaden agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en 200 mL de CH₂Cl₂ y se agita durante 12 h a TA con 100 mL de ácido trifluoroacético. El disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge con CHCl₃ y se evapora de nuevo, luego se recoge en acetona y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 14,3 g (56%).

Cis- y trans-4-morfolino-ciclohexilamina

25



30 3,9 g (30 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disuelven en 100 mL de CH₂Cl₂ y se agitan durante 12 h a TA con 3,9 g (45 mmol) de morfolina y 9,5 g (45 mmol) de NaBH(OAc)₃. Luego se añaden agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice (aproximadamente 20 mL de gel de sílice; aproximadamente 500 mL de acetato de etilo 90/metano 10 + amoníaco concentrado al 1%). Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío. Rendimiento: 6,6 g (60%) de isómero cis y 2 g (18%) de isómero trans).

Alternativamente, la trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina se puede preparar mediante el siguiente método:

33 g (112 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disuelven en 300 mL de MeOH, se reúnen con 17,4 g (250 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina y se agitan durante 4 h a 60°C. El disolvente se evapora en vacío, se reúne con 500 mL de agua y 50 g de carbonato de potasio y se extrae dos veces con 300 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca, se evapora en vacío, el residuo se cristaliza en éter de petróleo, se disuelve en 1,5 L de EtOH y se calienta hasta 70°C. Se añaden en tandas 166 g de sodio, y la mezcla se somete a reflujo hasta que el sodio se disuelve. El disolvente se elimina en vacío, el residuo se reúne con 100 mL de agua y se extrae dos veces con 400 mL de éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se evapora en vacío y el isómero trans se aísla utilizando una columna (aproximadamente 1,5 L de gel de sílice; aproximadamente 2 L de acetato de etilo 80/metanol + amoníaco concentrado al 2%). Rendimiento: 12,6 g (41,2%).

6,8 g (23 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexanona se disuelven en 90 mL de DMF y se agitan durante 8 h a 100°C con 5 mL (42 mmol) de 2,2'-dicloroetil-éter y 5 g de carbonato de potasio. Después de enfriar, se añaden 30 mL de agua, los cristales precipitados se filtran con succión y se purifican a través de una columna corta (aproximadamente 20 mL de gel de sílice, aproximadamente 100 mL de acetato de etilo). El residuo se cristaliza en metanol y HCl concentrado en forma del dihidrocloreto. Rendimiento: 7,3 g (72,4%).

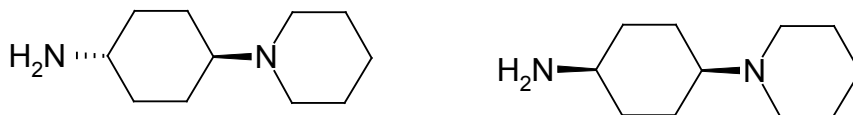
Trans-4-morfolino-ciclohexilamina

7,2 g (16,4 mmol) de trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina se disuelven en 100 mL de MeOH y se hidrogenan sobre 1,4 g de Pd/C (al 10%) a 30-50°C. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado.

Rendimiento: 3,9 g (93%).

El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

Cis- y trans-4-piperidino-ciclohexilamina



Trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina

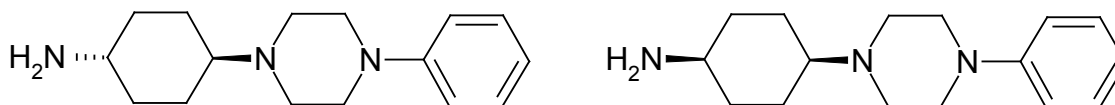
2,0 g (6,8 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexano (véase el Ejemplo 2) se disuelven en 50 mL de DMF y se agitan durante 48 h a TA con 1,6 g (7 mmol) de 1,5-dibromopentano y 2 g de carbonato de potasio. La mezcla se enfría, se reúne con agua, se extrae dos veces con 100 mL de diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica sobre una columna (aproximadamente 100 mL de gel de sílice, aproximadamente 500 mL de acetato de etilo 80/metanol 20 + amoníaco concentrado al 1%). Las fracciones deseadas se evaporan en vacío y se cristalizan en éter de petróleo. Rendimiento: 1,2 g (49%).

Trans-4-piperidino-ciclohexilamina

1,7 g (4,8 mmol) de trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina se disuelven en 35 mL de MeOH y se hidrogenan sobre 350 mg de Pd/C (al 10%) a 20°C. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 1,1 g (78%).

El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

Cis- y trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina



4,1 g (25,3 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disuelven en 50 mL de diclorometano y se agitan durante 12 h a TA con 7,4 g (25,3 mmol) de N-fenilpiperazina y 7,4 g (35 mmol) de NaBH(OAc)₃. Luego se añaden agua y carbonato de

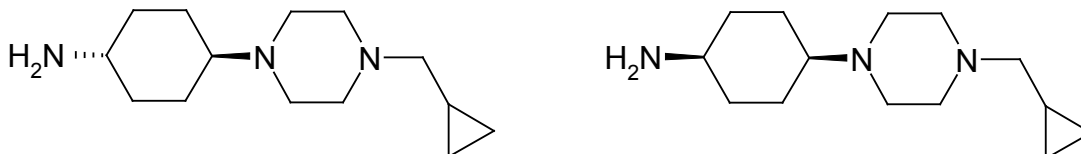
potasio, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo 80/metanol 20 + amoníaco concentrado al 0,5%). Rendimiento: 1,7 g (15,8%) de isómero cis y 0,27 g (2,5%) de isómero trans.

5 Trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

270 mg (0,61 mmol) de trans-dibencil-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina se disuelven en 5 mL de MeOH y se hidrogenan sobre 40 mg de Pd/C (al 10%) a 20-30°C. El disolvente se elimina en vacío y el residuo cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 110 mg (69%).

10 El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

Cis- y trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina



15 9,8 g (33,4 mmol) de 4-dibencilciclohexanona se disuelven en 100 mL de diclorometano y se agitan durante 12 h a TA con 5,6 g (40 mmol) de N-ciclopropilmetilpiperazina y 8,5 g (40 mmol) de NaBH(OAc)₃. Luego se añaden agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (aproximadamente 50 mL de gel de sílice, aproximadamente 3 L de acetato de etilo 95/metanol 5 + amoníaco concentrado al 0,25%). Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío. El compuesto cis que eluye más rápidamente cristaliza en acetato de etilo. El compuesto trans cristaliza en etanol + HCl concentrado. Rendimiento: 8,5 g (61%) de isómero cis y 2,2 g (13%) de isómero trans.

20 cis-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

25 8,5 g (20 mmol) de cis-dibencil-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina se disuelven en 170 mL de MeOH y se hidrogenan sobre 1,7 g de Pd/C (al 10%) a 30-50°C. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 4,4 g (91%).

El isómero trans se puede preparar de manera análoga.

30 Síntesis de los compuestos de la reivindicación 1 y de los ejemplos de referencia

Ejemplo 152

35 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 mL de DIPEA se disuelven en diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 90 µL de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita mediante la adición de éter de petróleo, éter y acetato de etilo a la fase orgánica. Rendimiento: 0,16 g de sólido beis.

40 Ejemplo 164

45 0,10 g del compuesto Z10, 0,1 g de TBTU, 0,08 mL de DIPEA se disuelven en 4 mL de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 44 µL de dimetilaminopropilamina y se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita mediante la adición de éter de petróleo, éter y acetona a la fase orgánica. Rendimiento: 0,08 g de sólido amarillo.

Ejemplo 242

50 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 75 µL de 1-(2-aminometil)-piperidina y se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita mediante la adición de éter de petróleo, éter y acetona a la fase orgánica. Rendimiento: 0,14 g de sólido amarillo.

Ejemplo 188

5 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,05 mL de DIPEA se disuelven en 15 mL de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 33 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 3 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae con 20 mL de agua y luego se evapora en vacío. El producto se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,047 g de cristales blancos.

Ejemplo 203

10 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,5 mL de DIPEA se disuelven en 15 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 50 mg de 4-amino-1-bencilpiperidina y la mezcla se agita durante 3 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae con 20 mL de agua y luego se evapora en vacío. El residuo se cromatografía luego sobre gel de sílice y el producto aislado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,015 g de cristales blancos.

15

Ejemplo 94

20 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 mL de DIPEA se disuelven en 50 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 63 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas adicionales a 25°C. A la solución se añaden 50 mL de agua y 1 g de carbonato de potasio y la fase orgánica se separa utilizando un cartucho de separación de fases, y luego se evapora en vacío. El producto se purifica luego mediante cromatografía sobre gel de sílice y el producto purificado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

25 Ejemplo 95

30 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 mL de DIPEA se disuelven en 50 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 77 mg de exo-3-β-aminotropano y la mezcla se agita durante 17 horas adicionales a 25°C. A la solución se añaden 50 mL de agua y 1 g de carbonato de potasio y la fase orgánica se separa utilizando un cartucho de separación de fases, y luego se evapora en vacío. El producto se purifica luego mediante cromatografía sobre gel de sílice y el producto purificado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,03 g de cristales blancos.

35 Ejemplo 46

40 0,15 g del compuesto Z3, 0,12 g de TBTU, 0,12 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 50 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2,5 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae luego con agua y luego se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo caliente y se cristaliza en éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,025 g de cristales blancos.

40

Ejemplo 80

45 0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,1 mL de DIPEA se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 100 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae luego con una solución diluida de carbonato de potasio y se evapora. El residuo se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,12 g de cristales blancos.

Ejemplo 190

50 0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,3 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 1 h a 25°C. Luego se añaden 0,13 g de 4-amino-1-bencilpiperidina y la mezcla se agita durante una hora adicional a 25°C. La solución se diluye luego con 10 mL de cloruro de metileno y se extrae con 20 mL de agua. El producto se purifica luego sobre gel de sílice y se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 0,23 g del compuesto Z8.

55

60 0,23 g de la bencilamina Z8 se disuelven en 10 mL de dmetanol, se reúnen con 50 mg de Pd/C y se hidrogenan bajo 3 bar durante 3 h a 25°C. Al añadir éter de petróleo y acetato de etilo, se producen cristales blancos. Éstos se cromatografían sobre gel de sílice y se cristalizan en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,075 g de cristales blancos.

60

Ejemplo 196

5 0,1 g del compuesto Z10, 0,09 g de TBTU, 0,3 mL de DIPEA se disuelven en 4 mL de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 67 mg de xx-amina y se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con diclorometano y se extrae con agua. Luego se cromatografía sobre gel de sílice y el residuo se disuelve en acetona, se reúne con HCl etéreo y el precipitado formado se aísla. Rendimiento: 0,09 g de sólido amarillo claro.

Ejemplo 166

10 0,1 g del compuesto Z10, 0,11 g de TBTU, 0,14 mL de DIPEA se disuelven en 2 mL de dimetilformamida y se agitan durante 3 h a 50°C. La mezcla de reacción se enfría luego hasta la temperatura ambiente en el espacio de 17 h. Luego la dimetilformamida se elimina en vacío, el residuo se recoge en diclorometano y se extrae con agua. Después se cromatografía sobre gel de sílice y el producto se cristaliza en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,06 g de cristales amarillentos.

Ejemplo 81

20 0,2 g del compuesto Z4, 0,2 g de TBTU, 0,1 mL de DIPEA se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 0,1 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas adicionales a 25°C. La solución se extrae luego con una solución acuosa de carbonato de potasio y luego se evapora. El producto se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,16 g de cristales blancos.

Ejemplo 162

25 0,1 g del compuesto Z5, 0,07 g de TBTU, 0,15 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se añaden 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con 15 mL de diclorometano y se extrae con 20 mL de agua. El residuo se disuelve en MeOH y acetona, se reúne con 1 mL de HCl etéreo y se evapora. Se obtiene un producto cristalino utilizando éter, acetato de etilo y un poco de MeOH. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

Ejemplo 88

35 0,1 g del compuesto Z6, 0,12 g de TBTU, 0,12 mL de DIPEA se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con 10 mL de diclorometano y se extrae con 10 mL de agua. Se obtiene un producto cristalino utilizando éter, acetato de etilo y éter de petróleo. Rendimiento: 0,6 g de cristales blancos.

Ejemplo 89

40 0,1 g del compuesto Z6, 0,08 g de TBTU y 0,08 mL de DIPEA se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 37 µL de N,N-dimetilneopentanodiamina y la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con 10 mL de diclorometano y se extrae con 10 mL de agua. El producto se cromatografía luego sobre gel de sílice y se cristaliza en acetato de etilo, éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,005 g de cristales blancos.

Ejemplo 26

50 0,15 g del compuesto Z7, 0,16 g de TBTU, 1 mL de DIPEA se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25°C. Luego se añaden 0,1 g de 4-morfolinociclohexilamina y la mezcla se agita durante 17 horas adicionales a 25°C. La solución se diluye luego con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%, el precipitado se aísla y se lava con agua. Luego se disuelve en diclorometano y se evapora. El producto se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

Ejemplo 9

60 150 mg del compuesto Z9 y 93 mg de amina se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 1 mL de DIPEA durante 12 h a TA. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se reúne con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento:

82,0 mg.

Ejemplo 16

5 150 mg del compuesto Z8 y 73 mg de transamina se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 1 mL de DIPEA durante 12 h a TA. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se reúne con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 87,0 mg.

10

Ejemplo 37

15 100 mg del compuesto Z9 y 42 mg de 3-amino-1-etil-pirrolidina se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan con 90 mg de TBTU y 0,5 mL de DIPEA durante 12 h a TA. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se reúne con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 24,0 mg.

20

Ejemplo 120

25 100 mg del compuesto Z11 y 73 mg de 4-amino-tetrahydro-4H-piran-4-il-piperidina se disuelven en 10 mL de diclorometano y se agitan con 90 mg de TBTU y 0,5 mL de DIPEA durante 1 h a TA. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se reúne con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 89 mg.

30

Ejemplo 212

35 150 mg del compuesto Z5 y 150 mg de trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina (en forma del hidrocloreuro) se disuelven en 5 mL de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 2 mL de DIPEA durante 2 h a TA. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se reúne con 10 mL de solución de carbonato de potasio al 10%. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica sobre una columna (20 mL de gel de sílice, 300 mL de acetato de etilo 90/ metanol 10 + amoníaco concentrado al 2%). Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío y cristalizan en acetato de etilo. Rendimiento: 140 mg.

40

Ejemplo 232

45 390 mg del compuesto Z11 y 240 mg de trans-4-(4-t-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina se disuelven en 2,5 mL de NMP y se agitan con 482 mg de TBTU y 1 mL de trietilamina durante 2 h a TA. Luego se añaden 100 mL de agua y 200 mg de carbonato de potasio, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío, se disuelven en 2 mL de diclorometano, se reúnen con 2 mL de ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 h a TA, se reúnen con otros 100 mL de agua y 200 mg de carbonato de potasio y el precipitado se filtra con succión y se lava con agua. Luego, el precipitado se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío y el residuo se cristaliza en etanol y ácido clorhídrico concentrado. Rendimiento: 95 mg.

50

Ejemplo 213

55 60 mg del compuesto del Ejemplo 232 se disuelven en 10 mL de acetato de etilo y se agitan con 1 mL de anhídrido acético y 1 mL de trietilamina durante 30 min a TA. El disolvente se elimina en vacío, el residuo se reúne con agua y amoníaco y los cristales precipitados se filtran con succión y se lavan con agua y un poco de acetona fría. Rendimiento: 40 mg.

60

Ejemplo 218

1,2 g del compuesto Z9 y 0,5 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilamina se disuelven en 20 mL de diclorometano y se agitan con 1,28 g de TBTU y 4 mL de trietilamina durante 12 h a TA. Luego se añaden 50 mL de agua y 0,5 g de carbonato de potasio, la fase orgánica se separa, se seca y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, se reúne con 25 mL de ácido clorhídrico 1 N y 20 mL de metanol y se agita durante 30 min a 50°C. El metanol se elimina en vacío, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. El residuo se recoge en

65

20 mL de diclorometano, y se agita con 0,5 g de triormolina y 0,5 g de NaBH(OAc)₃ durante 12 h a TA. Luego se añaden agua y carbonato de potasio, la fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones apropiadas se evaporan en vacío y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 86 mg de isómero trans; polvo amorfo.

5

Ejemplo 187

200 mg del compuesto Z3 en 5 mL de diclorometano se reúnen con 0,1 mL de diisopropiletilamina y 180 mg de TBTU y se agitan durante 30 min. Luego se añaden 191 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina y la mezcla se agita durante una noche. La mezcla de reacción se reúne con agua y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 100:7) Rendimiento: 128 mg (cristales amarillo claro).

10

15


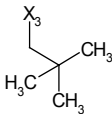
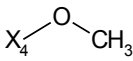
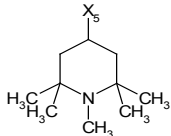

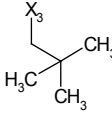
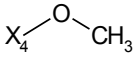
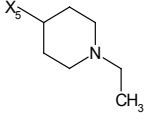

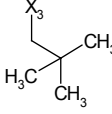
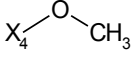
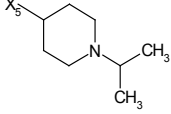

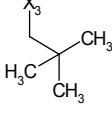
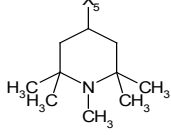

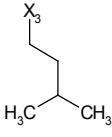

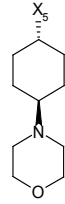

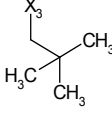
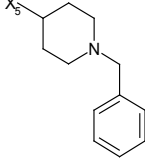

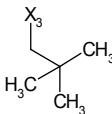
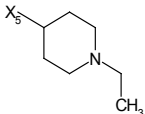

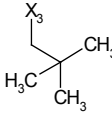
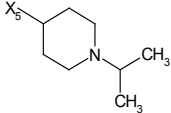

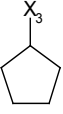

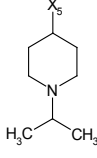

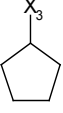
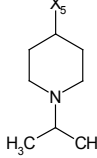
Los compuestos de fórmula (I) listados en la Tabla 1, entre otros, se obtienen de manera análoga a los procesos descritos antes en esta memoria. Las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅, utilizadas en la Tabla 1, significan en cada caso un enlace a una posición en la fórmula general mostrada en la Tabla 1 en lugar de los correspondientes grupos R¹, R², R³, R⁴ y L-R⁵.

Tabla 1 Ejemplos de acuerdo con la reivindicación 1 y los ejemplos de referencia

20

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
1	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH ₂ -CH ₃	X ₄ -O-CH ₃	X ₅ H ₃ C-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃
2	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH ₂ -CH ₃	X ₄ -O-CH ₃	X ₅ H ₃ C-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃
3	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH ₂ -CH ₃	H	X ₅ H ₃ C-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃
4	H	X ₂ -CH ₃	R	X ₃ H ₃ C-CH ₂ -CH ₃	H	X ₅ H ₃ C-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃

ES 2 368 245 T3

5	H		R			
6	H		R			
7	H		R			
8	H		R		H	
9	H		R			
10	H		R		H	
11	H		R		H	
12	H		R		H	
13	H		R			
14	H		R		H	

ES 2 368 245 T3

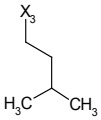
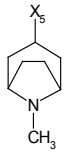
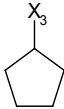
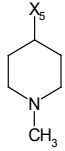
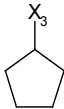
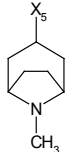
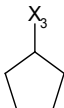
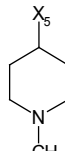
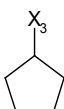
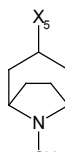
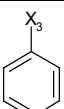
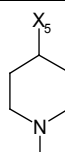
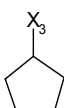
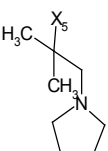
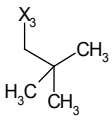
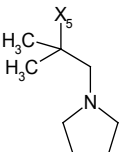

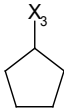
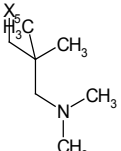
15	H		R			
16	H		R			
17	H		R			
18	H		R		H	
19	H		R			
20	H		R			
21	H		R			
22	H		R			
23	H		R			

ES 2 368 245 T3

24	H		R			
25	H		R			
26	H		R			
27	H		R			
28	H		R			
29	H		R			
30	H		R			
31	H		R		H	
32	H		R			

ES 2 368 245 T3

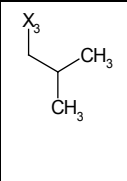
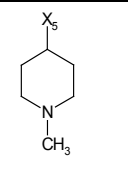
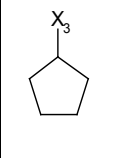
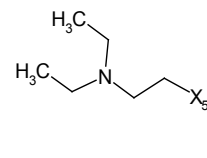
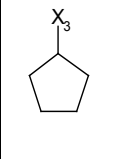
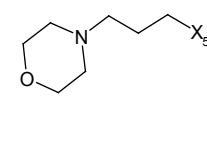
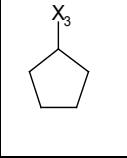
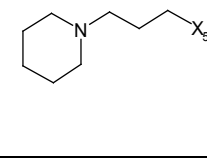
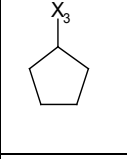
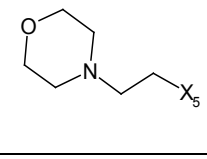
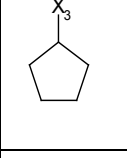
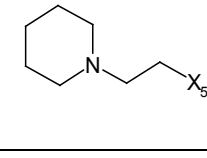
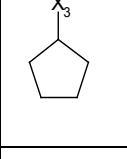
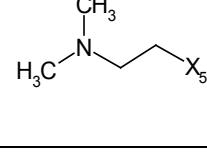
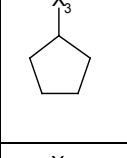
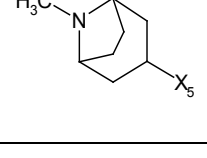
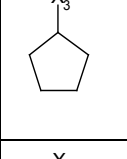
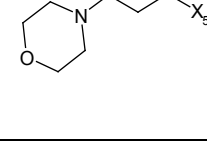
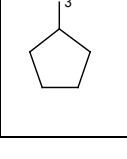
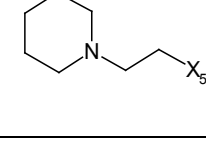
33	H		R		H	
34	H		R			
35	H		R			
36	H		R			
37	H		R			
38	H		R			
39	H		R		H	
40	H		R			
41	H		R			
42	H		R			

43	X_1-CH_3	X_2-CH_3			H_3C-O-X_4	
44	H	X_2-CH_3	R		H	
45	H	X_2-CH_3	R		H_3C-O-X_4	
46	H	X_2-CH_3	R		H_3C-O-X_4	
47	H	X_2-CH_3	R		H	
48	H	X_2-CH_3	R		H	
49	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
50	H	X_2-CH_3	R		X_4-O-CH_3	
51	H		R		CH_3-O-X_4	

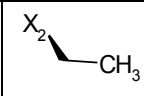
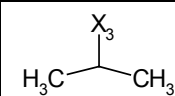
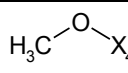
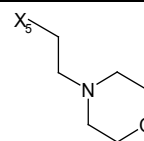
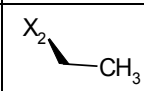
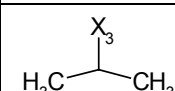
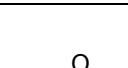
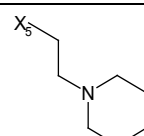
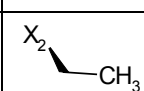
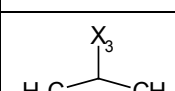
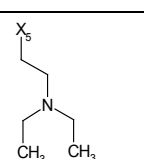
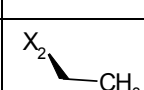
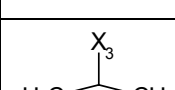
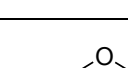
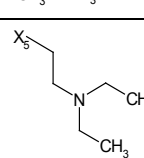
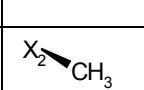
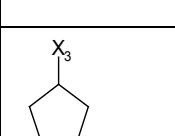
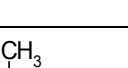
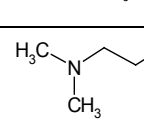
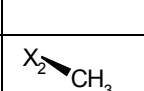
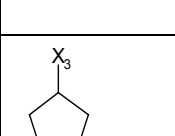
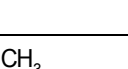
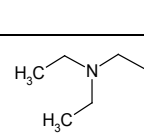
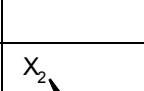
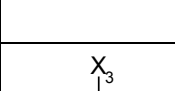
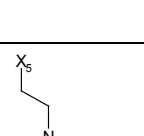
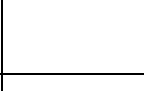
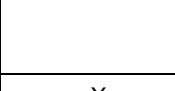
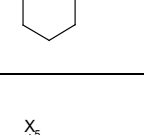
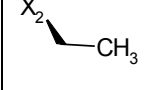
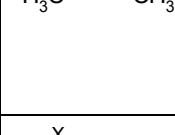
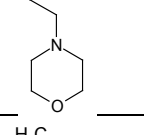
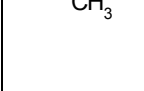
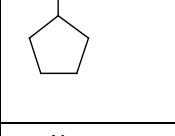

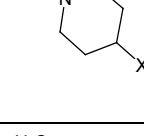
ES 2 368 245 T3

52	H		R			
53						
54	H		R			
55	H		R			
56	H		R			
57	H		R			
58	H		R			
59	H		R			
60	H		R			

ES 2 368 245 T3

61	X_1-CH_3	X_2-CH_3			H_3C-O-X_4	
62	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
63	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
64	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
65	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
66	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
67	H	X_2-CH_3	R		CH_3-O-X_4	
68	H	X_2-CH_3	R		H	
69	H	X_2-CH_3	R		H	
70	H	X_2-CH_3	R		H	

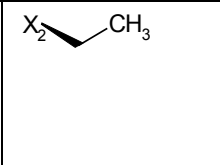
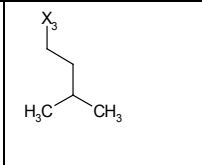
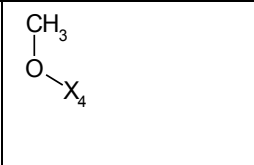
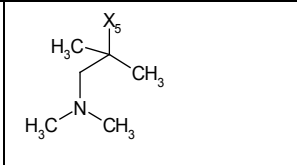
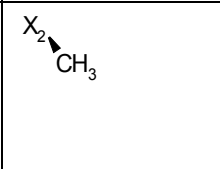
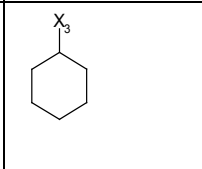
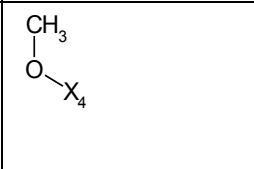
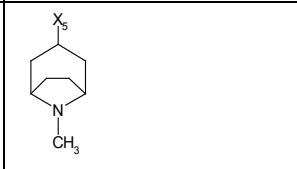
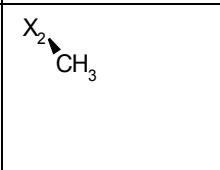
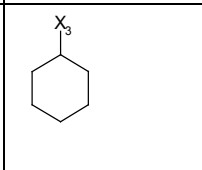
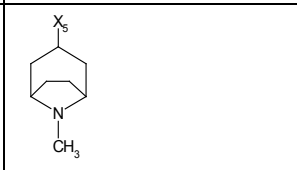
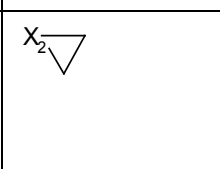
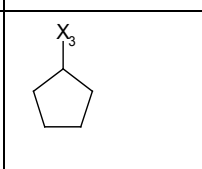
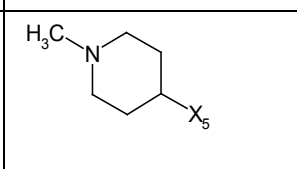
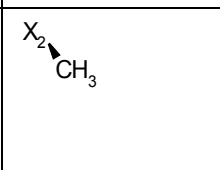
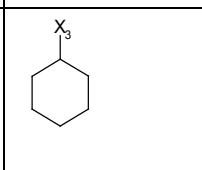
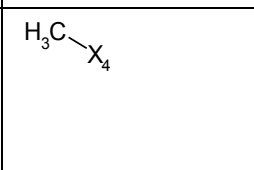
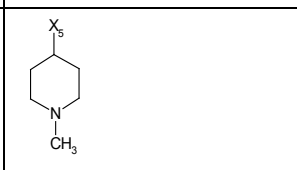
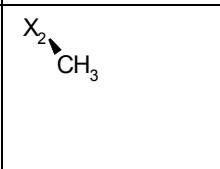
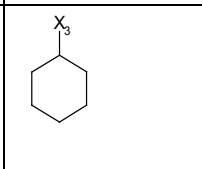
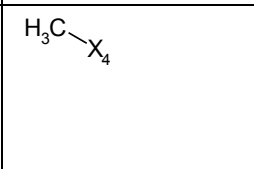
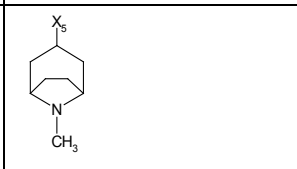
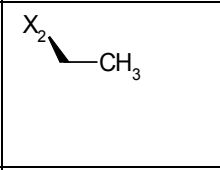
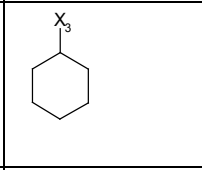
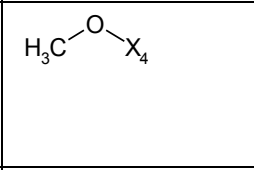
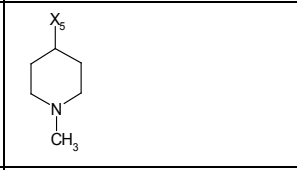
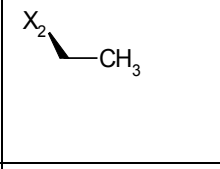
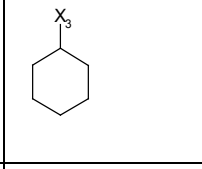
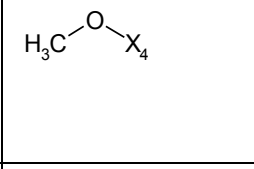

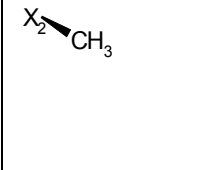
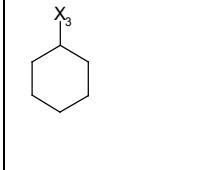
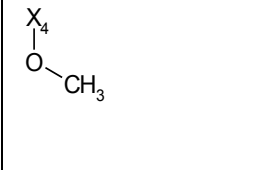
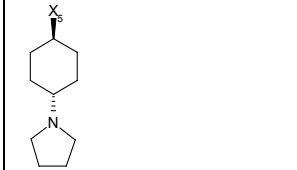
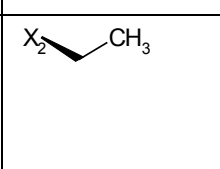
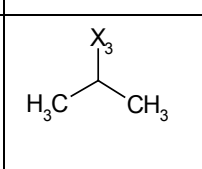
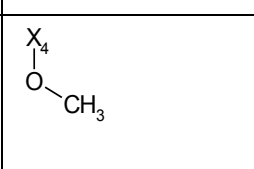
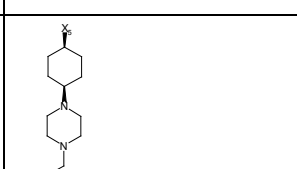
ES 2 368 245 T3

71	H		R			
72	H		R			
73	H		R		H	
74	H		R			
75	H		R			
76	H		R			
77	H		R		H	
78	H		R		H	
79	H		R		H	
80	H		R			

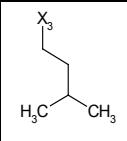
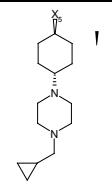
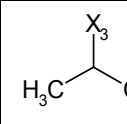
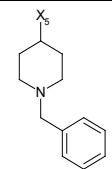
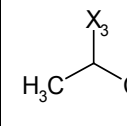
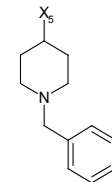
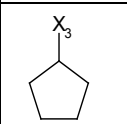
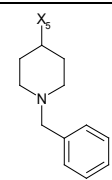
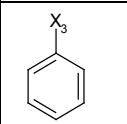
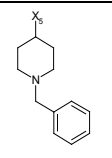
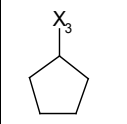
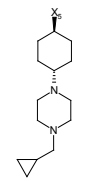
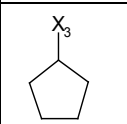
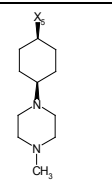
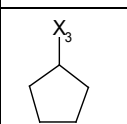
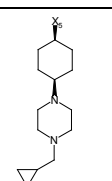
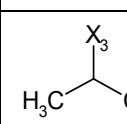
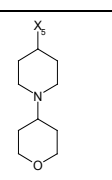
ES 2 368 245 T3

81	H		R			
82	H		R			
83	H		R			
84	H		R			
85	H		R		H	
86	H		R			
87	H		R			
88	H		R			
89	H		R			

ES 2 368 245 T3

90	H		R			
91	H		R			
92	H		R		H	
93	H		R		H	
94	H		R			
95	H		R			
96	H		R			
97	H		R			
98	H		R			
99	H		R			

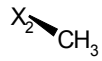
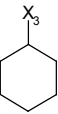
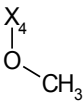
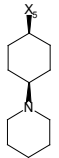

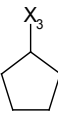
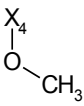
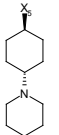

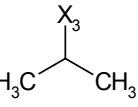
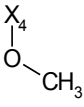
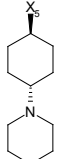
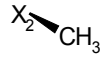
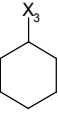
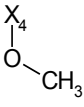
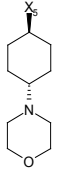

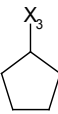
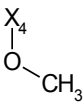
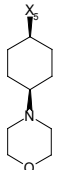

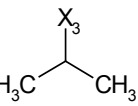
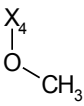
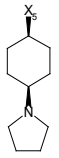

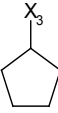
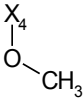
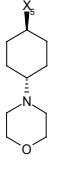

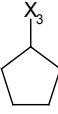
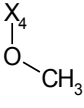
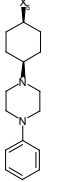

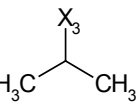
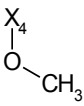
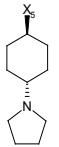
ES 2 368 245 T3

100	H	X_2 CH ₃	R		X_4 O-CH ₃	
101	H	X_2 CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄	
102	H	X_2 CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄	
103	H	X_2 CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄	
104	H	X_2 CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄	
105	H	X_2 CH ₃	R		X_4 O-CH ₃	
106	H	X_2 CH ₃	R		X_4 O-CH ₃	
107	H	X_2 CH ₃	R		X_4 O-CH ₃	
108	H	X_2 CH ₃	R		CH ₃ O-X ₄	

109	H		R			
110	H		R			
111	H		R			
112	H		R			
113	H		R			
114	H		R			
115	H		R			
116	H		R			
117	H		R			

ES 2 368 245 T3

118	H		R			
119	H		R			
120	H		R			
121	H		R			
122	H		R			
123	H		R			
124	H		R			
125	H		R			
126	H		R			

127	H		R			
128	H		R			
129	H		R			
130	H		R			
131	H		R			
132	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
135	H		R			

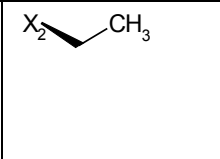
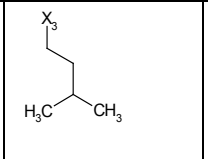
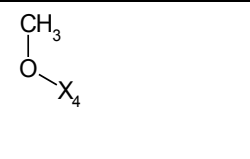
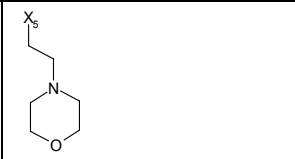
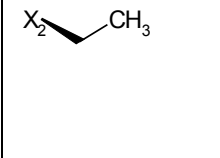
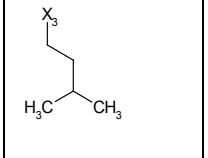
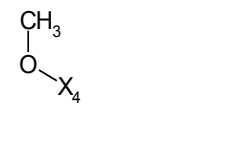
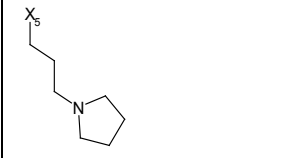
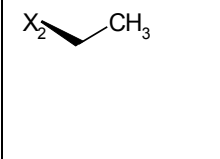
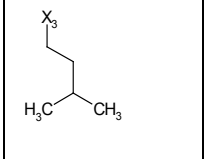
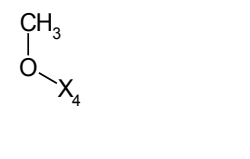
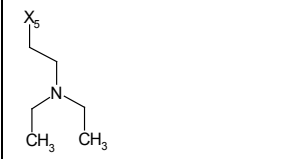
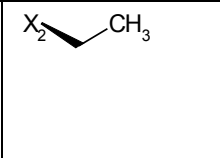
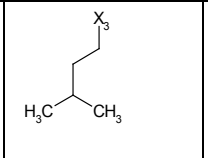
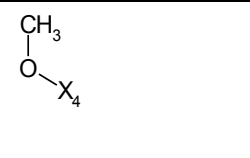
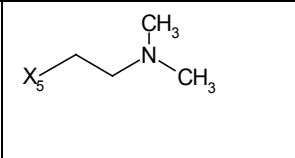
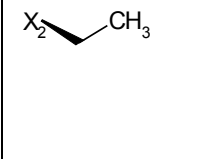
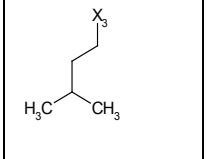
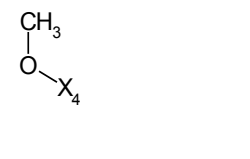
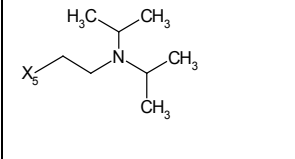
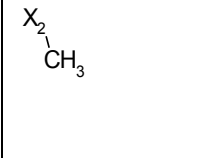
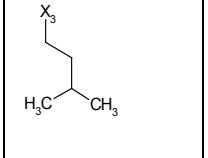
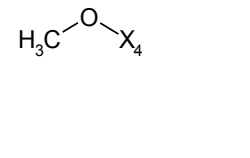
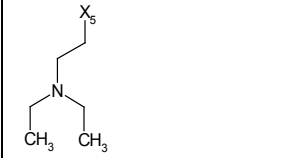
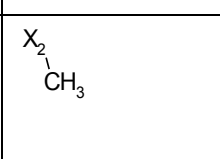
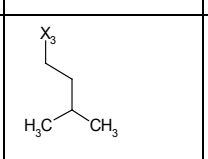
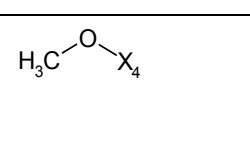
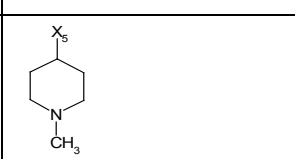
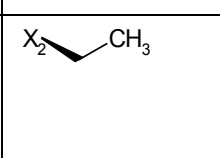
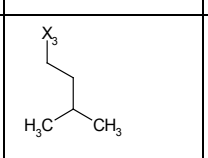
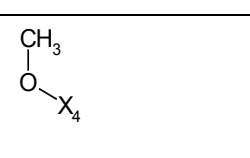

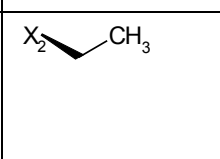
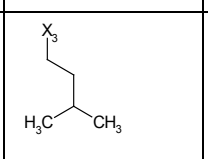
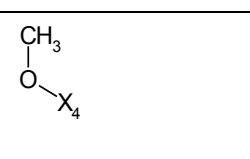
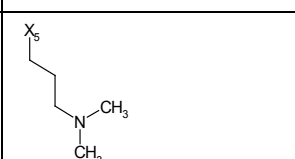
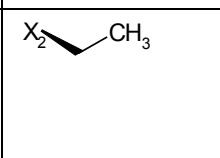
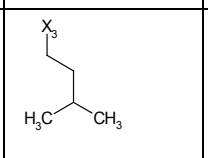
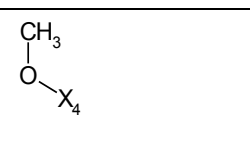
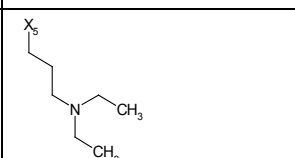
ES 2 368 245 T3

136	H		R			
137	H		R			
138	H		R			
139	H		R			
140	H		R			
141	H		R			
142	H		R			
143	H		R		H	
144	H		R		H	
145	H		R			

ES 2 368 245 T3

146	H		R			
147	H		R		H	
148	H		R			
149	H		R			
150	H		R		H	
151	H		R			
152	H		R			
153	H		R			
154	H		R		H	
155	H		R		H	

ES 2 368 245 T3

156	H		R			
157	H		R			
158	H		R			
159	H		R			
160	H		R			
161	X1-CH3					
162	X1-CH3					
163	H		R			
164	H		R			
165	H		R			

166	H		R			
167	H		R			
168	H		R			
169	H		R			
170	H		R			
171	H		R			
172	H		R			
173	H		R			
174	H		R			
175	H		R			

ES 2 368 245 T3

176	H		R			
177	H		R			
178	H		R			
179	H		R			
180	H		R			
181	H		R			
182	H		R			
183	H		R			
184	H		R			
185	H		R			

ES 2 368 245 T3

186	H		R			
187	H		R			
188	H		R			
189	H		R			
190	H		R			
191	H		R			
192	H		R			
193	H		R			
194	H		R			

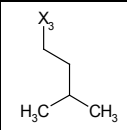
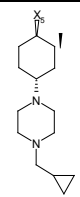
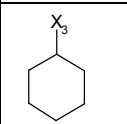
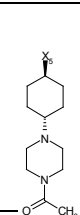
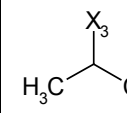
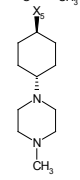
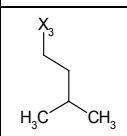
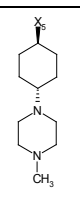
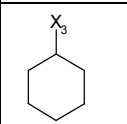
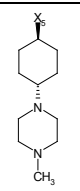
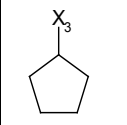
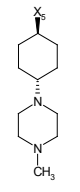
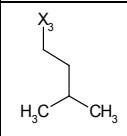
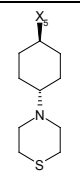
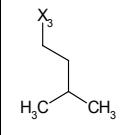
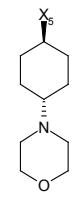
ES 2 368 245 T3

195	H		R			
196	H		R			
197	H					
198	H		R			
199	H		R			
200	H		R			
201	H		R			
202						
203	H		R			

ES 2 368 245 T3

204	H		R			
205	H		R			
206	H		R			
207	H		R			
208	H		R			
209	H		R			
210	H		R			
211						

ES 2 368 245 T3

212	X_1-CH_3	X_2-CH_3			X_4-O-CH_3	
213	H	X_2-CH_3	R		X_4-O-CH_3	
214	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		X_4-O-CH_3	
215	X_1-CH_3	X_2-CH_3			X_4-O-CH_3	
216	H	X_2-CH_3	R		X_4-O-CH_3	
217	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		X_4-O-CH_3	
218	H	X_2-CH_3	R		X_4-O-CH_3	
219	H	$X_2-CH_2-CH_3$	R		X_4-O-CH_3	

220	H		R			
221	H		R			
222	H		R			
223	H		R			
224	H		R			
225	H		R		H	
226	H		R			
227	H		R			
228	H		R			
229	H		R			

ES 2 368 245 T3

230	H		R			
231	H		R			
232	H		R			
233	H		R			
234	H		R			
235	H		R			
236	H		R			
237	H		R			
238	H		R			
239	H		R			

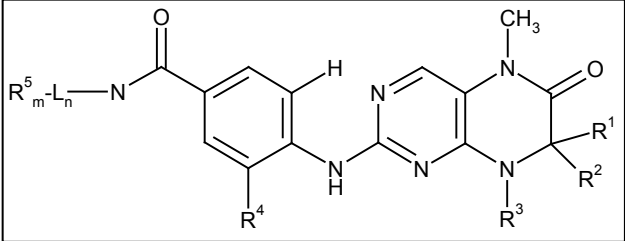

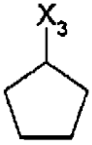
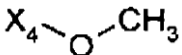
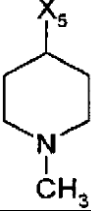

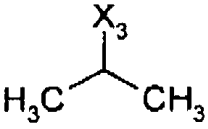
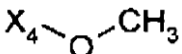
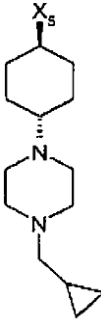
ES 2 368 245 T3

240	H		R			
241	H		R			
242	H		R			
243	H		R			
244	H		R			

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica, que comprende cantidades eficaces de:

5 (i) un compuesto 1 de fórmula (I):

							
Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m	
46	H		R				
110	H		R				

en donde las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ utilizadas en la Tabla designan en cada caso un enlace a una posición en la fórmula general mostrada en la Tabla en lugar de los correspondientes grupos R¹, R², R³, R⁴ y L_n-R⁵_m,

10 opcionalmente en forma de sus tautómeros racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos, hidratos farmacológicamente aceptables;

y

15 (ii) al menos un agente 2 terapéutico adicional, seleccionado del grupo que consiste en 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolo-lona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un compuesto

de platino, seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, tetraplatino, iproplatino, mitomicina, estreptozocina, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfan, ifosfamida, estreptozocina,

20 tiotepa y clorambucil, un análogo o antagonista de pirimidina o purina o un inhibidor de la nucleósido difosfato reductasa, seleccionado del grupo que consiste en citarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), perimetrexed, tegafur/uracilo, uracilo mostaza, fludarabina, gemcitabina, capecitabina, mercaptopurina, cladribina, tioguanina, metotrexato,

25 pentostatina, hidroxurea y ácido fólico, una camptotecina, seleccionada del grupo que consiste en irinotecan y topotecan, un inhibidor de histonadeacetilasa, seleccionado del grupo que consiste en SAHA, MD-275, tricostatina A, CBHA, LAQ824 y ácido valproico, un fármaco anti-cancerígeno procedente de plantas, seleccionado del grupo que

consiste en paclitaxel, docetaxel y taxotero.

2.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto 1 se selecciona del siguiente compuesto

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
110	H		R			

en donde las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ utilizadas en la Tabla significan en cada caso un enlace a una posición en la fórmula general mostrada en la Tabla en lugar de los correspondientes grupos R¹, R², R³, R⁴ y L-R⁵.

5 3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto 1 se selecciona del siguiente compuesto

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
46	H		R			

10 en donde las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ utilizadas en la Tabla significan en cada caso un enlace a una posición en la fórmula general mostrada en la Tabla en lugar de los correspondientes grupos R¹, R², R³, R⁴ y L-R⁵_m.

15 4.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es el derivado de quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 5.- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es la sal de ácido di-maleico del compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina o 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, o los tautómeros, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 6.- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, o los tautómeros, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 7.- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 8.- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.
- 25 9.- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional es 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)fenil)metileno]-6-fluoro-2-indolinona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 10.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente 2 terapéutico adicional se selecciona del grupo consistente en irinotecan, topotecan, oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, cisplatino o carboplatino.
- 35 11.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de una enfermedad oncológica.
- 40 12.- Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en tumores sólidos.
- 45 13.- Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en cánceres urogenitales, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello, mesoteliomas malignos, cáncer de mama, melanoma maligno, cánceres infantiles y sarcomas de los huesos y tejido blando.
- 50 14.- Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad oncológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple refractario o recidivante, leucemia mielógena aguda o crónica, síndrome mielodisplásico, síndromes mieloproliferativos, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin.
- 55 15.- Un kit de preparación de combinación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de:
- 60 (i) un compuesto 1 de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
(ii) al menos un agente 2 terapéutico adicional según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;
- y, opcionalmente, destinado a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia;
- caracterizado porque el compuesto 1 de fórmula (I) está comprendido dentro de un primer compartimiento, y el agente 2 terapéutico adicional está comprendido dentro de un segundo compartimiento, de modo que la administración a un paciente que lo necesite puede ser simultánea, separada o secuencial.
- 16.- El kit de preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la formulación del compuesto 1 de fórmula (I) es para administración por vía oral o inyección.
- 17.- Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un kit de

preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 15 ó 16, para la fabricación de un medicamento, opcionalmente destinado a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, para uso en el tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, una migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, en un cuerpo de mamífero humano o no humano.

5 18.- Una preparación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto 1 de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con al menos un agente 2 terapéutico adicional según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, opcionalmente destinada a un co-tratamiento con radioterapia o radio-inmunoterapia, para el uso simultáneo, separado o secuencial en el

10 tratamiento de enfermedades que implican una proliferación de las células, migración o apoptosis de células cancerígenas, o angiogénesis, en un cuerpo de mamífero humano o no humano.

15 19.- Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, 17 ó 18, caracterizado porque el compuesto 1 de fórmula (I), o su hidrato o sal farmacéuticamente aceptable se administra de manera intermitente o en una dosificación diaria, de modo que el nivel en plasma de la sustancia activa se encuentre entre 10 y 5000 nM durante al menos 12 horas del intervalo de dosificación.

Figura 1.1

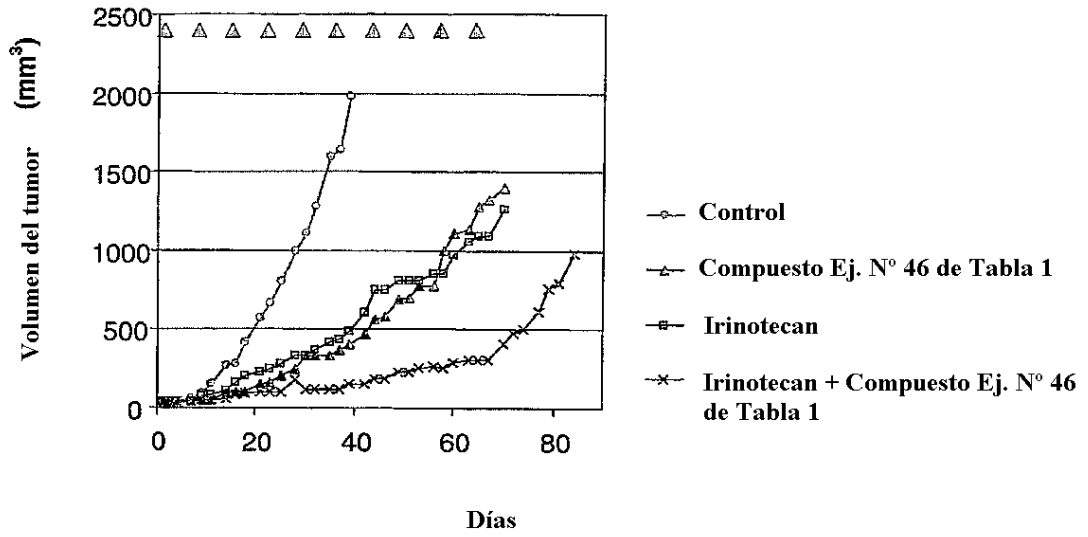


Figura 1.2

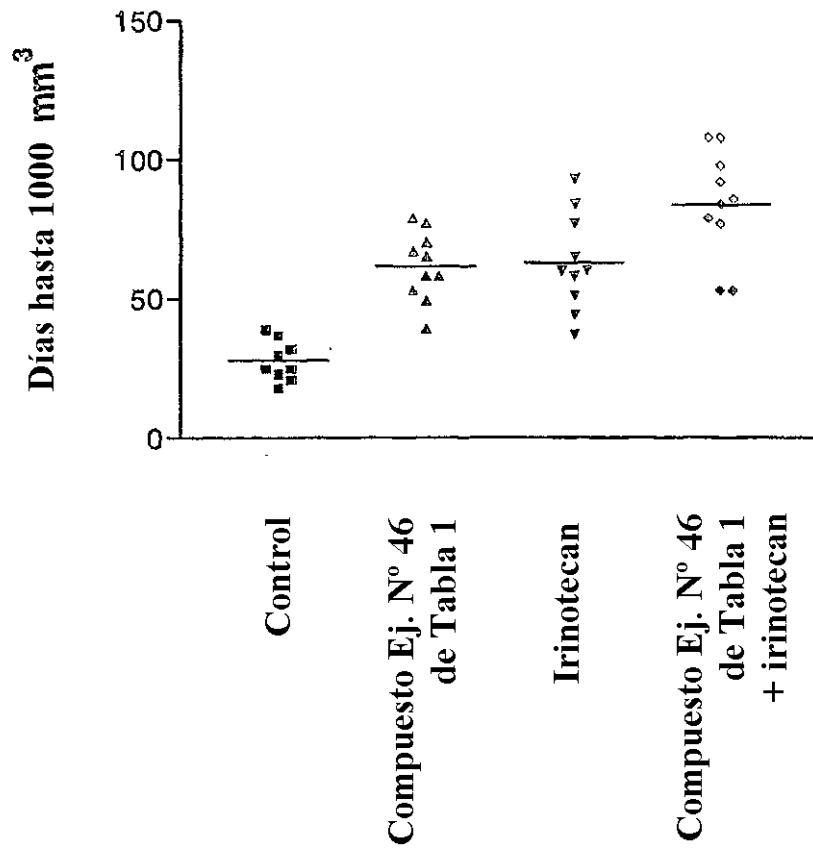


Figura 1.3

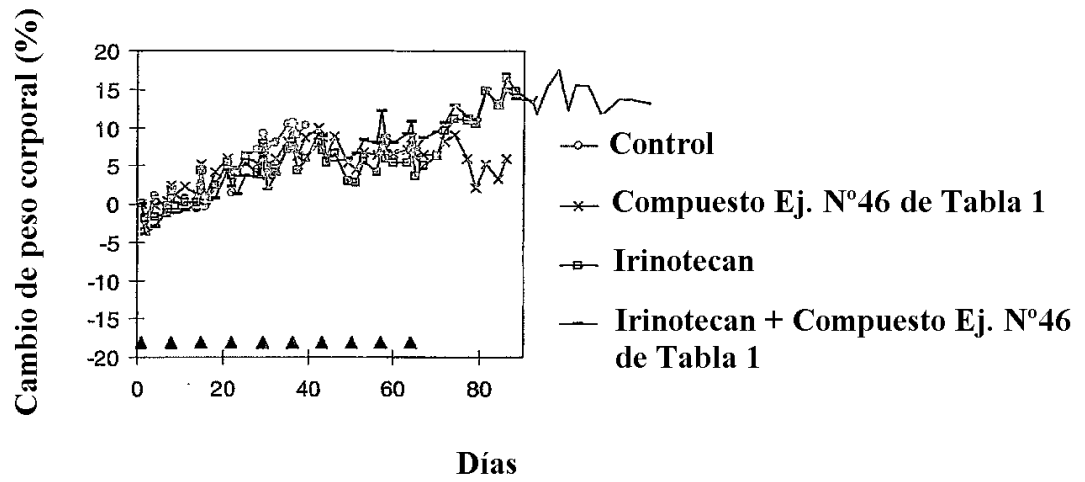


Figura 2.1

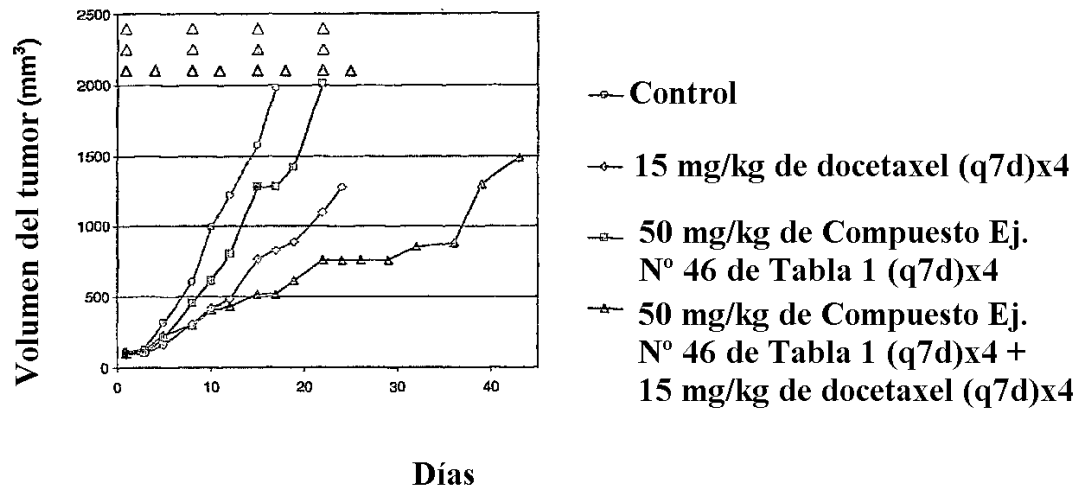


Figura 2.3

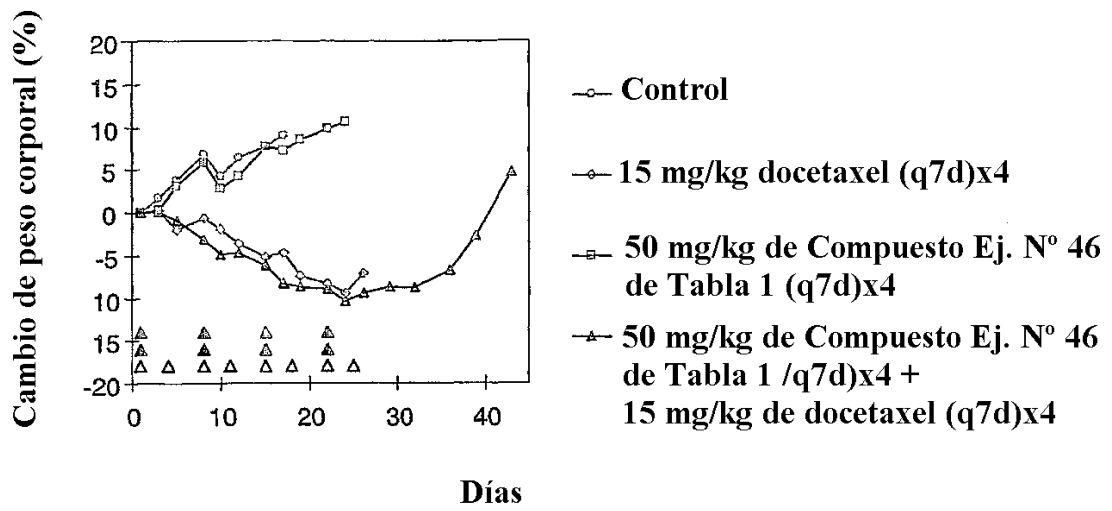


Figura 3.1

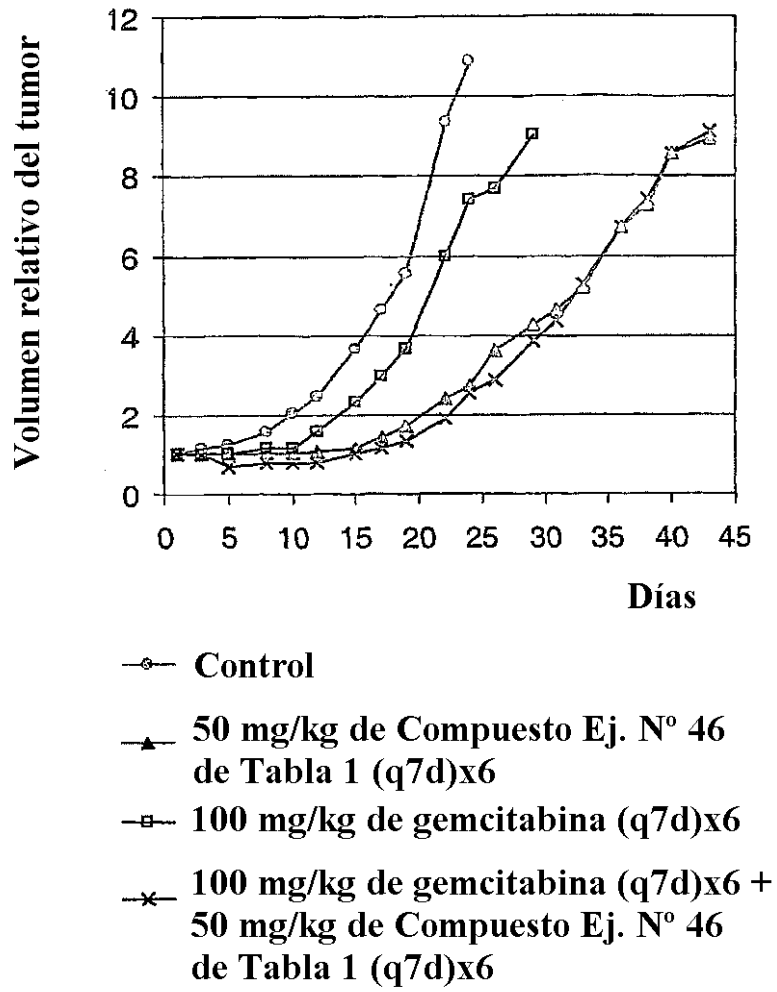


Figura 3.2

