

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 341**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707476 .5**
96 Fecha de presentación: **08.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1866302**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE LA PIRAZOL.**

30 Prioridad:
04.04.2005 DE 102005015253

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**HOELZEMANN, Guenter;
CRASSIER, Helene y
RAUTENBERG, Wilfried**

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

ES 2 368 341 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la pirazol

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5 La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos en los que juega un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de las señales de cinasas, especialmente de las tirosina cinasas y/o de las serina/ treonina/cinasas, así como a composiciones farmacéuticas, que contengan estos compuestos, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades condicionadas por las cinasas.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de las señales de las tirosina cinasas y a composiciones, que contienen estos compuestos. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de las enfermedades y dolencias condicionadas por las tirosina cinasas tales como la angiogénesis, el cáncer, la formación, el crecimiento y la propagación de los tumores, la arteriosclerosis, las enfermedades oculares, tales como la degeneración de la mácula condicionada por la edad, la neovascularización coroidal y la retinopatía diabética, las enfermedades inflamatorias, la artritis, la trombosis, la fibrosis, la glomerulonefritis, la neurodegeneración, la psoriasis, la restenosis, la curación de las lesiones, el rechazo de los trasplantes, las enfermedades metabólicas y las enfermedades del sistema inmunitario, así como también enfermedades autoinmunitarias, la cirrosis, la diabetes y las enfermedades de los vasos sanguíneos, en este caso incluso la inestabilidad y la penetrabilidad (permeabilidad) y similares en mamíferos.

20 Las tirosina cinasas están constituidas por una clase de enzimas con 400 miembros como mínimo, que catalizan la transferencia del fosfato situado en el extremo de la cadena del trifosfato de adenosina (gamma-fosfato) hasta el resto de tirosina en los sustratos de proteína. Se supone que las tirosina cinasas tienen un papel esencial en diversas funciones celulares mediante la fosforilación del sustrato para la transducción de las señales. Aún cuando no se han explicado todavía los mecanismos exactos de la transducción de las señales, se ha observado que las
25 tirosina cinasas representan importantes factores en la proliferación celular, en la carcinogénesis y en la diferenciación celular.

Las tirosina cinasas pueden subdividirse en receptor tirosina cinasas y en tirosina cinasas citosólicas. Las receptor tirosina cinasas presentan una parte extracelular, una parte transmembranal y una parte intracelular, mientras que las tirosina cinasas citosólicas están presentes, de manera exclusiva, en el interior de la célula. (Véase la publicación
30 Reviews de Schlessinger y Ullrich, Neuron 9, 383-391 (1992) y 1-20 (1992)).

Las receptor tirosina cinasas están constituidas por una pluralidad de receptores transmembranales con diversa actividad biológica. De este modo, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de las receptor tirosina cinasas. Una subfamilia de las tirosina cinasas, que porta la denominación de subfamilia HER, está constituida por la EGFR, la HER2, la HER3 y por la HER4. A los ligandos de esta subfamilia de receptores pertenecen el factor de crecimiento epitelial, la TGF- α , la anfirregulina, la HB-EGF, la betacelulina y la heregulina. La subfamilia de la insulina, a la que pertenecen el INS-R, el IGF-IR y el IR-R, representa otra subfamilia de estos receptores tirosina cinasa. La subfamilia PDGF contiene el receptor PDGF- α y el receptor PDGF- β , CSFIR, c-kit y FLK-II. Además, existe la familia FLK, que está constituida por el receptor del dominio de inserción de la cinasa (KDR), por la cinasa hepática-1 fetal (FLK-1), por la cinasa hepática-4 fetal (FLK-4) y por la fms-tirosina cinasa-1 (flt-1). De manera usual, las familias PDGF y FLK se tratan de manera conjunta debido a las similitudes que existen entre estos dos grupos. Puede verse el trabajo de Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994, relativo a una exposición exacta de las receptor tirosina cinasas, que se incorpora por la presente como referencia.

A las RTK (receptor tirosina cinasas) pertenecen también la TIE2 y sus ligandos angiopoyetina 1 y 2. Entre tanto se ha encontrado, cada vez, un mayor número de homólogos de estos ligandos, cuya actividad no ha sido demostrada todavía claramente en detalle. Se conoce la TIE1 como homólogo de la TIE2. Las TIE RTK se expresan de manera selectiva sobre células del endotelio y están involucradas en los procesos de la angiogénesis y de la maduración de los vasos sanguíneos. De este modo pueden ser una diana valiosa, de manera especial, en las enfermedades del sistema vascular y en las patologías en las que puedan aprovecharse o incluso transformarse los vasos sanguíneos. La simulación de la neoplasia de los vasos puede ser un objetivo valioso de los productos activos, además de impedir la neoplasia de los vasos y la maduración. Se hará referencia a las recopilaciones relativas a la angiogénesis, al desarrollo tumoral y a la producción de señales por las cinasas de

G. Breier Placenta (2000) 21, Suppl A, Trophoblast Res 14, S11-S15

F. Bussolino et al. TIBS 22, 251 -256 (1997)

G. Bergers & L. E. Benjamin Nature Rev Cancer 3, 401-410 (2003)

P. Blume-Jensen & Hunter Nature 411, 355-365 (2001)

M. Ramsauer & P. D'Amore J. Clin. Invest. 110, 1615-1617 (2002)

5 S. Tsigkos et al. Expert Opin. Investig. Drugs 12, 933-941 (2003)

Pueden verse ejemplos de inhibidores de las cinasas, que han sido ensayados ya en la terapia del cáncer en las publicaciones de L.K. Shawyer et al. Cancer Cell 1, 117-123(2002) y de D. Fabbro & C. Garcia-Echeverria Current Opin. Drug Discovery & Development 5, 701-712 (2002).

10 Las tirosina cinasas citosólicas están constituidas, igualmente, por una pluralidad de subfamilias, entre las que se encuentran Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias está subdividida, a su vez, en diversos receptores. De este modo la subfamilia Src representa, por ejemplo, una de las mayores subfamilias. Ésta contiene Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia enzimática Src se ha relacionado con la oncogénesis. Véase el trabajo de Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), para un tratamiento más detallado de las tirosina cinasas citosólicas, que se incorpora por la presente como referencia.

15 Tanto las receptor tirosina cinasas así como, también, las tirosina cinasas citosólicas participan en las vías de transmisión de las señales de la célula, que conducen a diversos estados de dolencia, entre los cuales se encuentran en el cáncer, la psoriasis y las hiperinmunorreacciones.

20 Se ha propuesto que juegan un papel en la angiogénesis diversas receptor tirosina cinasas así como los factores de crecimiento enlazados sobre las mismas, aún cuando algunas podrían favorecer indirectamente la angiogénesis (Mustonen y Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995). Una de estas receptor tirosina cinasas es la cinasa hepática 1 fetal, denominada también FLK-1. El análogo humano de la FLK-1 es el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa KDR, que se conoce también bajo la denominación de receptor del factor de crecimiento de las células del endotelio de los vasos 2 o bien VEGFR-2, puesto que enlaza con elevada afinidad al VEGF. Finalmente se ha denominado también como NYK la versión correspondiente al ratón de este receptor (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11 - 15, 1993). El VEGF y el KDR representan un par constituido por ligando-receptor, que juega un papel esencial en el caso de la proliferación de las células del endotelio de los vasos y en la formación y en gemación de los vasos sanguíneos, que se denomina vasculogénesis o bien angiogénesis.

30 La angiogénesis se caracteriza por una actividad con una intensidad desmesurada del factor de crecimiento del endotelio de los vasos (VEGF). El VEGF está constituido en realidad por una familia de ligandos (Klagsburn y D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). El VEGF enlaza el tirosina cinasa receptor KDR transmembranal de elevada afinidad y la fms-tirosina cinasa-1 emparentada, conocida también por la denominación Flt-1 o receptor del factor de crecimiento de las células del endotelio de los vasos 1 (VEGFR-1). Se deduce por medio de ensayos de desactivación de cultivos celulares y genéticos que cada receptor contribuye a la angiogénesis según diversos aspectos. El KDR provoca la función mitógena del VEGF mientras que la Flt-1 parece que modula las funciones no mitógenas, como aquellas que están relacionadas con la adhesión celular. Una inhibición del KDR modula, por lo tanto, el nivel de la actividad mitógena del VEGF. En realidad se ha observado que el crecimiento de los tumores queda influenciado por el efecto antiangiogénico de los antagonistas del receptor del VEGF (Kim et al., Nature 362, páginas 841- 844, 1993).

40 Se han identificado tres receptores de la PTK (proteína-tirosina cinasa) para el VEGFR: el VEGFR-1 (Flt-1); el VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y el VEGFR-3 (Flt-4). El VEGFR-2 tiene un interés especial.

45 Los tumores sólidos pueden tratarse, por lo tanto, con inhibidores de la tirosina cinasa, puesto que estos tumores dependen de la formación de la angiogénesis de los vasos sanguíneos necesarios para favorecer su crecimiento. A estos tumores sólidos pertenecen la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y del pulmón, entre los cuales se encuentran el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón microcelular. Otros ejemplos corresponden a los carcinomas en los que se observa una sobreexpresión o una activación de los oncogenes activadores de Raf (por ejemplo K-ras, erb-B). A estos carcinomas pertenecen el carcinoma de páncreas y el carcinoma de mama. Así pues, los inhibidores de estas tirosina cinasas son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades proliferantes, que están condicionadas por este enzima.

50 La actividad angiogena del VEGF no está limitada a los tumores. El VEGF es responsable de la actividad angiogena que se produce en el caso de la retinopatía diabética en o bien en las proximidades de la retina. Este crecimiento vascular en la retina conduce a un debilitamiento de la agudeza visual y finalmente a la ceguera. Los niveles en el

ojo en VEGF-mRNA y en VEGF-proteína se aumentan debido a las dolencias tales como la oclusión venosa de la resina en el caso de los primates así como por un nivel reducido en pO₂ en el caso del ratón, que conducen a la neoplasia de los vasos. Los anticuerpos monoclonales anti-VEGF, o los inmunoconjugados de VEGF-receptor inhiben, cuando se inyectan intraocularmente, tanto en el modelo con primates así como también en el modelo con roedores, la neoplasia de los vasos en el ojo. Independientemente del motivo de la inducción del VEGF en el caso de la retinopatía diabética de los seres humanos, es adecuada la inhibición del VEGF ocular para el tratamiento de esta enfermedad.

La expresión del VEGF está también intensamente aumentada en regiones hipóxicas de tumores animales y de seres humanos junto a las zonas de necrosis. Además se regula el aumento del VEGF mediante la expresión de los oncogenes ras, raf, src y de los mutantes p53 (siendo significativos todos ellos para la lucha contra el cáncer). Los anticuerpos monoclonales anti-VEGF inhiben el crecimiento de los tumores humanos en el ratón desnudo. Aún cuando las mismas células tumorales siguen expresando en cultivo al VEGF, los anticuerpos no reducen su velocidad de la división celular. De este modo el VEGF, procedente de tumores, no actúa como factor mitógeno autocrino. Por lo tanto el VEGF contribuye in vivo al crecimiento tumoral debido a que favorece la angiogénesis mediante su actividad de quimiotaxis y de mitogénesis de las células del endotelio de los vasos. Estos anticuerpos monoclonales inhiben también el crecimiento de los carcinomas del colon humano que, de manera típica, están vascularizados de una manera menos pronunciada en los ratones exentos de timo y reducen el número de los tumores que se forman a partir de las células inoculadas.

La expresión de un constructo enlazante del VEGF de Flk-1, de Flt-1, del homólogo del receptor KDR en el ratón acortado para la eliminación de los dominios citoplasmáticos de la tiroquinolina, pero manteniéndose un anclaje con la membrana, detiene prácticamente en los virus el crecimiento de un glioblastoma transplantable en el caso del ratón, probablemente debido al mecanismo negativo dominante de la formación de heterodímeros con receptores transmembranales de VEGF de las células del endotelio. Las células madre embrionarias, que se desarrollan en el ratón desnudo usualmente en forma de tumores sólidos, no forman tumores detectables en el caso de la desactivación de los dos alelos del VEGF. A partir de estos datos se deduce, en conjunto, el papel del VEGF en el crecimiento de los tumores sólidos. La inhibición del KDR o bien del Flt-1 participa en la angiogénesis patológica y estos receptores son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las cuales la angiogénesis represente una parte del conjunto de la patología, por ejemplo inflamaciones, vascularización diabética de la retina así como diversas formas de cáncer, puesto que se sabe, que el crecimiento de los tumores depende de la angiogénesis (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, páginas 1-8, 1991).

La angiopoyetina 1 (Ang1), que es un ligando para el receptor tirosina cinasa TIE-2, específica del endotelio, está constituida por un nuevo factor angiogénico (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); patentes norteamericanas Núm. 5,521,073; 5,879,672; 5,877,020; y 6,030,831). El acrónimo TIE significa "Tirosina cinasas con dominios de homología Ig y EGF". La TIE se utiliza para la identificación de una clase de receptor tirosina cinasas, que se expresan de manera exclusiva en las células del endotelio de los vasos y en células hemopoyéticas tempranas. Las TIE-receptor cinasas están caracterizadas, de manera típica, por medio de la presencia de un dominio similar al EGF y de un dominio similar a la inmunoglobulina (Ig), que está constituido por unidades de pliegues extracelulares, que están estabilizados entre las cadenas por medio de enlaces de puentes de disulfuro (Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). En contra de lo que ocurre en el caso del VEGF, que ejerce su función durante los estadios tempranos en el desarrollo de los vasos, los Ang1 y su receptor TIE-2 actúan durante los estadios tardíos en el desarrollo de los vasos, es decir durante la transformación de los vasos (transformación se refiere a la formación de una luz vascular) y durante la maduración (Yancopoulos et al, Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al, Cell 87, 1171-1180 (1996)).

Por lo tanto, sería de esperar que una inhibición del TIE-2 interrumpiera la transformación y la maduración de un sistema vascular nuevo, iniciado por angiogénesis y, de este modo, se interrumpiría el proceso de angiogénesis. De igual modo, una inhibición en los puntos de enlace con los dominios de cinasa del VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de los restos de tirosina y serviría para la interrupción de la iniciación de la angiogénesis. Por lo tanto, puede suponerse que la inhibición del TIE-2 y/o del VEGFR-2 impide la angiogénesis de los tumores y serviría por lo tanto para ralentizar el crecimiento de los tumores o para vencerlo por completo. Por lo tanto, podría prepararse un tratamiento del cáncer y de otras enfermedades relacionadas con una angiogénesis inadecuada.

La presente invención está dirigida a compuestos que son adecuados para la regulación, la modulación y la inhibición del TIE-2 para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con una actividad TIE-2 desregulada o perturbada. De manera especial pueden emplearse los compuestos de la fórmula I también en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. De igual modo, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse para preparar efectos aditivos o sinérgicos en el caso de ciertas quimioterapias del cáncer ya existentes, y/o podrían emplearse para restablecer la actividad de ciertas quimioterapias y tratamientos por irradiación del cáncer ya existentes.

De igual modo, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse para el aislamiento y para la investigación de la actividad o de la expresión del TIE-2. De igual modo, son adecuados de una manera especial para el empleo en procedimientos de diagnóstico dirigidos a enfermedades que están relacionadas con una actividad TIE-2 desregulada o perturbada.

- 5 La presente invención está dirigida, de igual modo, a compuestos que son adecuados para la regulación, para la modulación o para la inhibición del VEGFR-2 para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con una actividad VEGFR-2 desregulada o perturbada.

La presente invención se refiere, de igual modo, a los compuestos de la fórmula I como inhibidores de las Raf-cinasas.

- 10 La fosforilación de las proteínas es un proceso fundamental para la regulación de la función celular. El efecto de coordinación de las proteína cinasas así como, también, de las fosfatasas controla el grado de fosforilación y, como consecuencia, la actividad de proteínas diana específicas. Uno de los papeles predominantes de la fosforilación de las proteínas consiste en la transducción de las señales, cuando se amplifiquen las señales extracelulares y se propaguen por medio de una cascada de episodios de fosforilación y de desfosforilación de la proteína, por ejemplo
15 en la vía p21^{ras}/raf.

El gen p21^{ras} ha sido descubierto como un oncogen de los virus del sarcoma de Harvey y de Kirsten en ratas (H-Ras o bien K-Ras). En el caso de los seres humanos se han relacionado las mutaciones características en el gen Ras celular (c-Ras) con muchos tipos de cáncer diferentes. Se ha observado en estos alelos mutantes, que activan el Ras constituyente, que transforman en cultivo células como, por ejemplo, la línea celular murina NIH 3T3.

- 20 El oncogen p21^{ras} es un importante factor de contribución para el desarrollo y para la progresión de los carcinomas sólidos humanos y está mutado en el 30% de todos los carcinomas humanos (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la Ras-proteína es un elemento clave de la cascada de la transducción de las señales, que se controla mediante los receptores del factor de crecimiento en caso todos los tejidos (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

- 25 Desde el punto de vista bioquímico, la Ras es una proteína enlazadora de guanina-nucleótido, y la ciclación entre una forma de GTP enlazada, activada y una forma de GDP enlazada, en reposo, es controlada estrictamente por la actividad GTPasa endógena de la Ras y por otras proteínas reguladoras. El producto génico de la Ras se enlaza sobre el trifosfato de guanina (GTP) y sobre el difosfato de guanina (GDP) y produce la hidrólisis del GTP para dar GDP. La Ras es activa en estado enlazado del GTP. En los mutantes de la Ras en células tumorales está debilitada
30 la actividad endógena de la GTPasa y, por lo tanto, la proteína proporciona señales de crecimiento constituyentes a los efectores situados en el sentido "Downstream", como por ejemplo hasta el enzima Raf-cinasa. Esto conduce a crecimientos de tipo tumoral de las células, que portan estos mutantes (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). El Ras-proto-oncogen necesita un C-Raf-1-proto-oncogen funcionalmente intacto para transducir las señales de crecimiento y de diferenciación iniciadas en los eucariotas superiores mediante las receptor tirosina
35 cinasas y las no-receptor tirosina cinasas.

- La Ras activada es necesaria para la activación del C-Raf-1-proto-oncogen, sin embargo las etapas bioquímicas, mediante las cuales la Ras activa a la Raf-1-proteína-(Ser/Thr)-cinasa, se han caracterizado perfectamente entre tanto. Se ha observado que la inhibición del efecto de la Ras activa mediante la inhibición de la vía de señal de la Raf-cinasa mediante la administración de anticuerpos desactivantes contra la Ras-cinasa o mediante la coexpresión
40 de la Ras-cinasa negativa, dominante o mediante MEK (MAPKK) negativo dominante, al substrato de la Raf-cinasa, conduce a la reversión de las células transformadas al fenotipo de crecimiento normal, véanse las publicaciones: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) y la conferencia de Weinstein-Oppenheimer et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

- 45 De manera similar, ha sido relacionada la inhibición de la Raf-cinasa (mediante oligodesoxinucleótidos no codificantes) in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una serie de diversos tipos de tumores humanos (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

- Las proteína cinasas específicas de Raf-serina y de treonina son enzimas citosólicos, que estimulan el crecimiento celular en una serie de diversos sistemas celulares (Rapp, U.R., et al. (1988) en The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Países Bajos, páginas 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter y Melchers (Hrsg.), Berlín, Springer-Verlag 166:129-139).

Se han caracterizado tres isozimas:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:1009-1015), A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) *Nucleic Acids Res.* 15:595-609), y B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) *Mol. Cell. Biol.* 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) *Oncogene*:1775). Estos enzimas se diferencian por su expresión en diversos tejidos. La Raf-1 se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares, que han sido investigados, y la A-Raf y la B-Raf se expresan en el tejido urogenital o bien en el tejido cerebral (Storm, S.M. (1990) *Oncogene* 5:345-351).

Los Raf-genes son proto-oncogenes: éstos pueden iniciar la transformación maligna de las células cuando sean expresados en formas específicamente modificadas. Las modificaciones genéticas, que conducen a la activación oncogénica, generan una proteína cinasa constituyente activa mediante la eliminación o la interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones oncogénicas activadas pero no de tipo silvestre de la Raf-proteína preparada con vectores de expresión de *Escherichia coli*, conduce a transformación morfológica y estimula la síntesis del ADN (Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, y P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokio; Smith, M. R., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:3828-3833).

Como consecuencia, la Raf-1 activada es un activador intracelular del crecimiento celular. La Raf-1-proteína-serina-cinasa es un candidato para el efector en el sentido 3 "Downstream" de la transducción mitógena de señales, puesto que los Raf-oncogenes tropiezan con la detención del crecimiento, que resulta de un bloqueo de la actividad celular de la Ras debido a una mutación celular (células Ras-inversoras) o de la microinyección de anticuerpos anti-Ras (Rapp, U.R., et al. (1988) in *The Oncogene Handbook*, T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Países bajos, páginas 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) *Nature* (Londres) 320:540- 543).

La función C-Raf es necesaria para la transformación de una serie de diversos oncogenes enlazados con la membrana y para la estimulación del crecimiento por medio de los mitógenos contenidos en el suero (Smith, M.R., et al. (1986) *Nature* (Londres) 320:540-543). La actividad Raf-1-proteína-serina-cinasa se regula mediante mitógenos a través de la fosforilación (Morrison, D.K., et al. (1989) *Cell* 58:648-657), que provoca también la división subcelular (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). A los factores del crecimiento activados por la Raf-1 pertenecen el factor del crecimiento procedente de los trombocitos (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), el factor estimulante de las colonias (Baccarini, M., et al. (1990) *EMBO J.* 9:3649-3657), la insulina (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), la interleucina-2 (Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227) y la interleucina-3 y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (Carroll, M.P., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:19812-19817).

Tras el tratamiento mitógeno de las células se desplaza la Raf-1-proteína-serina-cinasa, activada de manera pasajera, hasta la región perinuclear y hasta el núcleo (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). Las células, que contienen Raf activada, están modificadas en su cuadro de expresión genética (Heidecker, G., et al. (1989) en *Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis*, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, páginas 339-374) y Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) *Science* 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) *J. Biol. Chem.* 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:2247- 2250).

Existen al menos dos vías independientes para la activación de la Raf-1 mediante mitógenos extracelulares: una de ellas, que contiene la proteína cinasa C (KC), y una segunda, que es iniciada por medio de las proteína tirosina cinasas (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227). En cualquier caso contiene la activación de la Raf-1-proteína-fosforilación. La Raf-1-fosforilación puede ser una consecuencia de una cascada de cinasa, que sea amplificada mediante autofosforilación o puede estar provocada completamente por autofosforilación, que se inicia mediante el enlace de un probable ligando de activación sobre los dominios de regulación de la Raf-1, de manera análoga a lo que ocurre con la activación de la PKC mediante el diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) *Science* 233:305-312).

Uno de los mecanismos principales, mediante el cual se provoca la regulación celular, consiste en la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que modulan a su vez las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de la proteína representa un recorrido a través del cual se propagan las señales intracelulares desde una molécula a otra molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y frecuentemente están solapadas como se desprende por la presencia de un gran número de proteína cinasas así como también de fosfatasa. La fosforilación de las proteínas se produce, por regla general, en los restos de serina, de treonina o de tirosina, y las proteína cinasas se clasificaron, por lo tanto,

según su especificidad del punto de fosforilación, es decir de las serina-/treonina cinasas y de las tirosina cinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso de este tipo ampliamente extendido en las células y puesto que los fenotipos celulares están influenciados en gran medida por la actividad de esta vía, se supone actualmente que un número de estados patológicos y/o de enfermedades se deben bien a la activación desviadora, o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de cinasa. Por lo tanto se ha dado una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos, que son capaces de modular su actividad (véase el artículo de recopilación: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Por lo tanto es deseable, y constituye un objeto de la presente invención, la síntesis de compuestos pequeños que inhiban, que regulen y/o que modulen, de manera específica, la transducción de las señales de las tirosina cinasas y/o de las Raf-cinasas.

Se ha encontrado que los compuestos, de conformidad con la invención, y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

De manera especial, éstos presentan propiedades inhibitoras de la tirosina cinasa.

De igual modo se ha encontrado que los compuestos, de conformidad con la invención, son inhibidores del enzima Raf-cinasa. Puesto que el enzima es un efector en el sentido 3 "Downstream" de p21^{ras}, se han revelado como útiles los inhibidores en composiciones farmacéuticas para la aplicación en la medicina humana o en la medicina veterinaria, cuando esté indicada la inhibición de la vía Raf-cinasa, por ejemplo en el tratamiento de tumores y/o del crecimiento celular tumoral inducido por la Raf-cinasa. Los compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de los carcinomas sólidos en los seres humanos y en los animales, por ejemplo en el caso del cáncer murino, puesto que la progresión de estos cánceres depende de la cascada de transducción de señales Ras-proteína y por lo tanto responden al tratamiento mediante la interrupción de la cascada, es decir mediante la inhibición de la Raf-cinasa. Por lo tanto, se administrará el compuesto, de conformidad con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades que sean inducidas por medio de la vía Raf-cinasa, especialmente el cáncer, con inclusión de los carcinomas sólidos, tales como por ejemplo los carcinomas (por ejemplo del pulmón, del páncreas, de la glándula tiroides, de la vejiga o del colon), las enfermedades mieloides (por ejemplo la leucemia mieloides) o los adenomas (por ejemplo el adenoma de colon vellosos), la angiogénesis patológica y la migración celular por metástasis. Los compuestos son útiles, de igual modo, para el tratamiento de las enfermedades crónicas que dependen de la activación complementaria (Niculescu et al. (2002) *Immunol. Res.*, 24:191-199) y de la inmunodeficiencia inducida por el HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus tipo 1) (Popik et al. (1998) *J Virol*, 72: 6406-6413).

De manera sorprendente se ha encontrado, que los compuestos de conformidad con la invención pueden interaccionar con las vías de señal, de manera especial con las vías aquí descritas y, de manera preferente, con las vías de señal Raf-cinasa. Los compuestos de conformidad con la invención presentan, de manera preferente, una actividad biológica ventajosa, que puede demostrarse fácilmente en ensayos basados en enzimas, por ejemplo ensayos tales como los que aquí han sido descritos. En tales ensayos, basados en enzimas, los compuestos de conformidad con la invención muestran y provocan de manera preferente un efecto inhibitor, que está documentado usualmente por medio de los valores IC50 en un intervalo adecuado, de manera preferente en el intervalo micromolar y, de una manera más preferente, en el intervalo nanomolar.

Tal como se ha tratado aquí, estas vías de señal son relevantes para diversas enfermedades. Por lo tanto, los compuestos de conformidad con la invención son útiles en el caso de la profilaxis y/o del tratamiento de enfermedades, que dependan de las citadas vías de señal mediante la interacción con una o con varias de las vías de señal citadas.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención está constituido por compuestos, de conformidad con la invención, como promotores o como inhibidores, de manera preferente como inhibidores de las vías de señal aquí descritas. Así pues, el objeto preferente de la invención está constituido por los compuestos de conformidad con la invención como promotores o como inhibidores, de manera preferente como inhibidores de la vía Raf-cinasa. Por consiguiente, un objeto preferente de la invención está constituido por los compuestos, de conformidad con la invención, como promotores o como inhibidores, de manera preferente como inhibidores de la Raf-cinasa. Un objeto aún más preferente de la invención está constituido por los compuestos, de conformidad con la invención, como promotores o como inhibidores, de manera preferente como inhibidores de una o de varias Raf-cinasas, elegidas entre el grupo constituido por la A-Raf, por la B-Raf y por la C-Raf-1. Un objeto especialmente preferente de la invención está constituido por los compuestos, de conformidad con la invención, como promotores o como inhibidores, de manera preferente como inhibidores de la C-Raf-1.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención son los compuestos de conformidad con la invención como medicamentos y/o como productos activos para medicamentos para el tratamiento y/o para la profilaxis de las enfermedades citadas y el empleo de los compuestos de conformidad con la invención para la fabricación de un

producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades citadas que comprende la administración de uno o de varios compuestos de conformidad con la invención a un paciente que necesite una administración de este tipo. Da preferencia a las enfermedades aquí descritas que están provocadas, inducidas y/o propagadas por Raf-cinasas y, especialmente, a las enfermedades provocadas, inducidas y/o propagadas por las Raf-cinasas del grupo constituido por la A-Raf, B-Raf y C-Raf-1. Usualmente se dividen en dos grupos las enfermedades aquí citadas, es decir, en enfermedades hiperproliferantes y en enfermedades no hiperproliferantes. En este contexto se consideran como enfermedades de tipo no canceroso la psoriasis, la artritis, las inflamaciones, la endometriosis, la cicatrización, la hiperplasia prostática benigna, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia, considerándose como enfermedades no hiperproliferantes, de manera usual, la artritis, la inflamación, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia. En este contexto deben considerarse como enfermedades de tipo canceroso el cáncer de cerebro, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer hepático, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroidea, los linfomas, la leucemia crónica y la leucemia aguda, que son consideradas usualmente en conjunto como enfermedades hiperproliferantes. En particular, el crecimiento celular de tipo canceroso y, especialmente, el crecimiento celular de tipo canceroso inducido por la Raf-cinasa es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención.

Puede observarse que los compuestos, de conformidad con la invención, presentan un efecto antiproliferante in vivo en un modelo de tumor de xenotransplante. Los compuestos, de conformidad con la invención, son administrados a un paciente con una enfermedad hiperproliferante, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para impedir la inflamación producida por la enfermedad linfoproliferante, para la inhibición del rechazo de los trasplantes o el deterioro neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los compuestos presentes son útiles para finalidades profilácticas o terapéuticas. Cuando se utilice aquí, el concepto de "tratamiento" se entenderá que se hace referencia tanto al hecho de impedir las enfermedades así como, también, al tratamiento de las dolencias preexistentes. Se consigue impedir la proliferación mediante la administración de los compuestos de conformidad con la invención como paso previo al desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para impedir el crecimiento tumoral, para impedir el crecimiento por metástasis, la reducción de las restenosis generadas por la cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se emplearán los compuestos para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, especialmente los seres humanos, a los roedores, con inclusión de los ratones, las ratas y los hámsteres; los conejos; los caballos, las vacas, los perros, los gatos, etc. Son interesantes modelos con animales para las investigaciones experimentales, poniendo éstos a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

Puede determinarse la susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de conformidad con la invención por medio de ensayos in vitro. De manera típica, se combinará un cultivo de la célula con un compuesto, de conformidad con la invención, a diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para que se posibilite a los agentes activos inducir la muerte celular o para inhibir la migración, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el ensayo in vitro pueden emplearse células cultivadas procedentes de una muestra tomada por biopsia. Las células supervivientes, que quedan remanentes después del tratamiento, son computadas.

La dosis varía en función del compuesto específico empleado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. De manera típica es suficiente una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la supervivencia del paciente. El tratamiento se proseguirá en general hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo al menos una reducción del 50% aproximadamente de la carga celular y puede proseguirse hasta que ya no se detecten en el cuerpo, de manera esencial, células no deseadas.

Para la identificación de una vía de transmisión de las señales y para demostrar las interacciones entre las diversas vías de transmisión de las señales se desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados por parte de diversos científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos con animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de la transmisión de las señales pueden aprovecharse los compuestos metabolizantes para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105).

Los compuestos de conformidad con la invención pueden emplearse también como reactivos para el ensayo de las vías de transmisión de las señales en función de las cinasas en animales y/o en modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas citadas en esta solicitud.

La medida de la actividad de las cinasas es una técnica perfectamente conocida por el técnico en la materia. Los sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad de las cinasas con sustratos, por ejemplo la histona (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o de la mielinaproteína básica han sido descritos en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de los inhibidores de las cinasas están disponibles diversos sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de escintilación por proximidad (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el caso del ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. Cuando esté presente un compuesto inhibidor no se podrá detectar una señal radioactiva o se detectará una señal radioactiva debilitada. De igual modo, pueden utilizarse como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia homogénea de energía de fluorescencia por resonancia con resolución en el tiempo (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET)) y tecnologías de polarización por fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo no radioactivos ELISA emplean fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AK). El fosfo-AK enlaza únicamente el sustrato fosforilado. Este enlace puede detectarse con un segundo anticuerpo anti-cordero peroxidasaconjugado mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J., inmediatamente antes de la publicación, Manuscrito BJ20020786).

Existe un gran número de enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés abarcan las dolencias siguientes, pero sin embargo no están limitados a los mismos. Los compuestos de conformidad con la invención son útiles para el tratamiento de una serie de diversas dolencias, en las que se presente la proliferación y/o la migración de células musculares lisas y/o de células de inflamación en la capa íntima de un vaso, dando por resultado un riego sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de las lesiones oclusivas neointimales. A las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes interesantes pertenecen la aterosclerosis, las enfermedades de los vasos coronarios después de un trasplante, la estenosis de trasplante venoso, la estenosis de prótesis peri-anastomótica, la restenosis tras angioplastia o la aplicación de una endoprótesis vascular (stent) y similares.

Los compuestos de conformidad con la invención son adecuados también como inhibidores de la p38 cinasa.

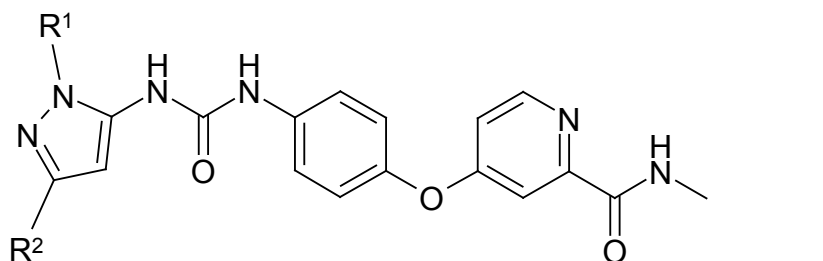
En las publicaciones WO 02/85859, WO 02/85857 WO99/32111 han sido descritas heteroarilureas, que inhiben la p38 cinasa.

ESTADO DE LA TÉCNICA

En las publicaciones WO 99/23091, WO 99/32106, WO 99/32111 y WO 99/32455 se han descrito otros derivados de la urea para la lucha contra el cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

R¹ significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A y/o Hal,

R² A, R¹ o Het,

A alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden sustituirse por F y/o cloro,

Het un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido una o dos veces por Hal y/o A,

Hal F, Cl, Br o I,

5 así como sus derivados, sus solvatos, sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

10 El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y por los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

El concepto de "cantidad activa" significa la cantidad de un medicamento o de un producto farmacéuticamente activo, que provoque una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que sea buscada y pretendida, por ejemplo, por el investigador o por el médico.

15 Por otra parte, el concepto de "cantidad terapéuticamente activa" significa una cantidad que, en comparación con la de un sujeto correspondiente, que no haya recibido esta cantidad, tenga como consecuencia lo siguiente:

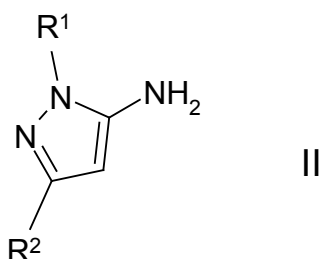
un tratamiento curativo mejorado, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos secundarios o incluso la evitación del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

20 El concepto de "cantidad terapéuticamente activa" abarca también aquellas cantidades que son eficaces para aumentar normalmente la función fisiológica.

El objeto de la invención está constituido también por la preparación de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De manera especialmente preferente se trata, en este caso, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

25 El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como por un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, así como por sus derivados, sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II,



30 donde R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se combina con 4-nitrofenilo cloroformiato y con 4-(4-aminofenoxi)-piridina-2-carboxílico-N-metilamida

y/o

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

35 En lo que precede, y a continuación, los restos R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula I, mientras no se indique expresamente lo contrario.

A significa preferentemente alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1, 1, 1-trifluoroetilo.

5 R^1 significa p. ej. fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o- m- o p-trifluorometilfenilo, o- m- o p-fluorofenilo, o- m- o p-bromofenilo, o- m- o p-clorofenilo, además preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

R^1 significa de manera especialmente preferente fenilo, 4-fluorofenilo, m-tolilo, 4-isopropilfenilo o 3-trifluorometilfenilo.

10 R^2 significa de manera especialmente preferente terc-butilo, 2-furilo o p-tolilo.

15 A pesar de otras sustituciones, Het significa preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

Het significa de manera especialmente preferente piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo o imidazolilo, con total preferencia 2-furilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, aunque también I, de manera especialmente preferente F o Cl.

20 En el conjunto de la invención se cumple que todos los restos que aparezcan varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

25 Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales, al menos uno de los restos citados, tenga uno de los significados preferentes que han sido citados precedentemente. Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales la hasta le siguientes, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos que no han sido descritos con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, sin embargo

en la R^1 significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por A o Hal;

en lb R^1 significa fenilo, 4-fluorofenilo, m-tolilo, 4-isopropilfenilo o 3-trifluorometilfenilo;

30 en lc Het significa piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo o imidazolilo;

en ld R^1 significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por A o Hal,

R^2 A, R^1 o Het,

A alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden sustituirse por F y/o cloro,

35 Het piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo o imidazolilo,

Hal F o Cl;

así como sus derivados, sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

40 Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos usuales, en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, concretamente, bajo aquellas condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido citadas con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente combinando los compuestos de la fórmula II con 4-nitrofenilo-cloroformiato y con 4-(4-aminofenoxi)-piridina-2-carboxílico-N-metilamida.

La combinación se realiza preferentemente como reacción "one-pot".

Los compuestos de la fórmula II son conocidos, por regla general.

- 5 La combinación se realiza por regla general en un disolvente inerte, dado el caso, en presencia de una base inorgánica, como p. ej. un carbonato alcalino o alcalinotérreo, o de una base orgánica, como p. ej. trietilamina, piridina o N-etildisopropilamina.

10 El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida, aproximadamente, entre -15°C y 150°C, normalmente entre -5°C y 60°C, de manera especialmente preferente entre 0°C y 20°C.

15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); cetonas tales como la acetona o la butanona; amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); nitrilos tal como el acetonitrilo; sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenceno; ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

20

En especial se prefiere diclorometano.

Sales farmacéuticas y otras formas

25 Los compuestos citados de conformidad con la invención pueden emplearse en sus formas no salinas definitivas. Por otro lado la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el ramo. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables se preparan en su mayor parte de manera convencional. En cuanto al compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición con bases. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse las sales de adición con ácidos mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoroacetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto pertenecen a las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrógenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacterato (procedente del ácido múcico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloruro, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxietanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrógenofosfato, el 2-naftalinasulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el persulfato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

50

55 De igual modo, a las sales con bases de los compuestos de conformidad con la invención pertenecen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales

precedentemente citadas son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas sustituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), la diciclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la isopropilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención, que contengan grupos nitrogenados básicos, pueden cuaternizarse con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc-butilo, los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos, de conformidad con la invención, tanto solubles en agua así como también solubles en aceite.

A las sales farmacéuticas precedentemente citadas, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoroacetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse mediante la puesta en contacto de la forma salina con una base y aislamiento de la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición con bases de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletildiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos, de conformidad con la invención, se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. Puede regenerarse el ácido libre mediante la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y aislamiento del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto de conformidad con la invención contenga más de un grupo, que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención abarcará también sales múltiples. A las formas salinas múltiples típicas pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el trihidrocloruro, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo que se ha dicho anteriormente se observa que debe entenderse por el concepto de "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto, un producto activo que contenga un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma salina proporcione propiedades farmacocinéticas mejoradas al producto activo en comparación con la forma libre del producto activo o en comparación con cualquier otra forma salina del producto activo, que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del producto activo podrá proporcionar a este producto activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía anteriormente, e incluso puede influenciar positivamente en el cuerpo sobre la farmacodinámica de este producto activo en lo que se refiere a su actividad terapéutica.

De igual modo, un objeto de la invención está constituido por los medicamentos que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de producto activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de conformidad con la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden
10 administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan cantidades predeterminadas de producto activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas, que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un producto activo. De igual modo pueden prepararse tales formulaciones farmacéuticas con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa o de la vía intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico,
20 combinándose, por ejemplo, el producto activo con el o con los excipientes o con el o con los productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración oral, pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

25 De este modo pueden combinarse los componentes del producto activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o de una cápsula. Los polvos se preparan mediante el desmenuzamiento del compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y mezcla con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente para la
30 conservación, un agente dispersante o un colorante.

Las cápsulas se preparan mediante la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito precedentemente y su envasado en revestimientos de gelatina moldeados. Pueden añadirse a la mezcla en polvo como paso previo al proceso de envasado agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como por ejemplo el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo puede añadirse un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la
35 cápsula.

De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes desintegrantes pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar tabletas. Se prepara una mezcla en estado de polvo por mezcla de un compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito precedentemente y, en caso dado, con un agente aglutinante, tal como por ejemplo la carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un retardador de la disolución, tal como por ejemplo parafina, un acelerador de la resorción, tal como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como por ejemplo la bentonita, el caolín o el fosfato dicálcico. La mezcla en estado de polvo puede granularse mediante humectación de la misma con un agente aglutinante, tal como
40 por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales polímeros y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en estado de polvo a través de una máquina entabletadora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden engrasarse mediante la adición de ácido esteárico, de una sal de
45
50
55

5 estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de colada para las tabletas. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar tabletas. Los compuestos de conformidad con la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de libre fluencia y a continuación pueden prensarse directamente para dar tabletas sin la realización de la fase de granulación o la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado formado a partir de goma laca, una capa formada por azúcar o material polímero y una capa brillante formada por cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir entre diversas unidades de dosificación.

10 Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden añadirse agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los polioxietilensorbitoléteres, agentes para la conservación, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita y edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

15 Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse en cada dado en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera que se prolongue o se ralentice la liberación, por ejemplo mediante el recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras, y similares.

20 Los compuestos de la fórmula I así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesteroína, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos de la fórmula I así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también mediante el empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales, copulados con la molécula del compuesto. Los compuestos pueden copularse también con polímeros solubles a título de excipientes medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender el polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilspartoamidofenol o la polietilénóxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar copulados sobre una clase de polímeros biodegradables, que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxiburírico, los polioctoésteres, los poliacetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros bloque vulcanizados o anfipáticos de hidrogeles.

30 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden administrarse en forma de emplastro autónomo para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, el producto activo puede aportarse al emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

35 40 Los compuestos farmacéuticos, adaptados para la administración tópica, pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.

45 Las formulaciones se aplican en forma de ungüentos o de cremas tópicas para el tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca o de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el producto activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el producto activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oculares, estando disuelto o suspendido el producto activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

50 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para ser disueltas en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración rectal, pueden administrarse en forma de supositorios o de enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas a una administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo de tamaño grosero con un tamaño de las partículas, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras, que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco para estornudar, es decir mediante una inhalación rápida a través de la vía nasal a partir de un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del producto activo en agua o en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración por inhalación comprenden polvos o nebulizados de partículas muy finas, que pueden generarse por medio de diversos modos de expendedores de dosis, que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración vaginal, pueden administrarse en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

15 A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración parenteral pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización. Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones, preparadas de acuerdo con una receta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

25 Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

30 Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, con inclusión, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado patológico exacto, que requiera el tratamiento, así como del grado de gravedad, de las características de la formulación así como de la vía de administración y, finalmente, se determina por el médico o por el veterinario que realizan el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo del carcinoma del intestino grueso o del carcinoma de mama, se encuentra en general en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 35 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como parte de la cantidad activa del compuesto de la fórmula I per se. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el 40 tratamiento de los otros estados patológicos precedentemente citados.

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, otro producto activo para medicamentos.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (Kit), constituido por envases independientes de

- 45 (a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,
- y
- (b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

50 El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener por ejemplo ampollas independientes, en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disueltos o en forma liofilizada.

APLICACIÓN

5 Los compuestos presentes son adecuados como productos activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades dependientes de la tirosina cinasa. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de las células tumorales, la neoplasia patológica de los vasos (o la angiogénesis), que favorece el crecimiento de los tumores sólidos, la neoplasia de los vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración de la mácula producida por la edad y similares) así como las inflamaciones (la psoriasis, la artritis reumatoide y similares).

10 La presente invención abarca el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. Los carcinomas preferentes para el tratamiento se encuentran en el grupo del carcinoma cerebral, el carcinoma del tracto urogenital, el carcinoma de sistema linfático, el carcinoma de estómago, el carcinoma de laringe y el carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferentes de cáncer está constituido por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma de pulmón, el carcinoma de pulmón microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama.

15 De igual modo, queda abarcado el empleo de los compuestos de conformidad con la invención, según la reivindicación 1 y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de una enfermedad, en la que participe la angiogénesis.

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

20 El empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de las enfermedades inflamatorias queda dentro del ámbito de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis por contacto, el tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

25 De igual modo, está abarcado el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la obtención de un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de una enfermedad condicionada por las tirosina cinasas o bien de una dolencia condicionada por las tirosina cinasas en un mamífero, administrándose este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiera un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad correspondiente y puede determinarse por el técnico en la materia sin un gran esfuerzo.

30 La presente invención también abarca el empleo de compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la vascularización de la retina.

35 Los procedimientos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades oculares, tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, también forman parte de la invención. El empleo para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis por contacto y los tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como para el tratamiento o la profilaxis de patologías óseas del grupo del osteosarcoma, la osteoartritis y el raquitismo, también queda dentro del ámbito de la presente invención.

40 La expresión "enfermedad o dolencia condicionada por las tirosina cinasas" se refiere a los estados patológicos, que son dependientes de la actividad de una o de varias tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan bien directamente o bien indirectamente en las vías de transducción de las señales de diversas actividades celulares, entre las que se encuentran la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. A las enfermedades, que están asociadas con la actividad de las tirosina cinasas, pertenecen la proliferación de las células tumorales, la neoplasia patológica de los vasos, que favorecen el crecimiento de los tumores sólidos, la neoplasia de los vasos en el ojo (la retinopatía diabética, la degeneración de la mácula producida por la edad y similares) así como las inflamaciones (la psoriasis, la artritis reumatoide y similares).

45 Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento del cáncer. Los compuestos presentes inhiben la angiogénesis tumoral e influyen así el crecimiento de los tumores (J. Rak et al. Cancer Research, 55:4575-4580, 1995). Las propiedades inhibitoras de la angiogénesis de los presentes compuestos de la fórmula I son adecuadas también para el tratamiento de determinadas formas de ceguera, que están relacionadas con la neoplasia de los vasos de la retina.

5 Los compuestos de la fórmula I son adecuados también para el tratamiento de determinadas patologías óseas tales como el osteosarcoma, la osteoartritis y la raquitis, que se conoce también bajo la denominación de osteomalacia oncógena (Hasegawa et al., Skeletal Radiol. 28, páginas 41-45, 1999; Gerber et al., Nature Medicine, tomo 5, N.º 6, páginas 623-628, Junio 1999). Puesto que el VEGF favorece directamente la resorción ósea osteoclástica mediante el KDR/Flk-1 expresado en los osteoclastos maduros (FEBS Let. 473:161-164 (2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), los presentes compuestos son adecuados también para el tratamiento y para la profilaxis de dolencias que estén relacionadas con la resorción ósea, tales como la osteoporosis y el Morbus Paget.

10 Los compuestos pueden emplearse también, puesto que reducen los edemas cerebrales, las lesiones tisulares y las lesiones por reperusión condicionadas por la isquemia, para reducir o para evitar las lesiones tisulares, que se presentan tras los episodios de isquemia cerebrales tales como la apoplejía (Drug News Perspect 11:265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104:1613-1620 (1999)).

15 Por lo tanto, el objeto de la invención consiste en el empleo de los compuestos de la fórmula I, así como de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las cuales tenga un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de las señales de las cinasas.

En este caso las cinasas se eligen, de manera preferente, entre el grupo de las tirosina cinasas y de las Raf-cinasas.

De manera preferente las tirosina cinasas están constituidas por la TIE-2, la VEGFR, la PDGFR, la FGFR y/o la FLT/KDR.

20 Es preferente el empleo de los compuestos de la fórmula I, así como de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas mediante la inhibición de las tirosina cinasas mediante los compuestos según la reivindicación 1.

25 Los compuestos de la fórmula I inhiben o regulan la transducción de las señales provocadas por cinasas, especialmente de la subfamilia receptor de insulina (IR), factor de crecimiento insulínico tipo 1, receptor relacionado con la insulina (IRR), así como ROS, ALK, LTK, TIE-1 y TIE-2.

Es especialmente preferente el empleo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas mediante la inhibición de la TIE-2, de la VEGFR, de la PDGFR, de la FGFR y/o de la FLT/KDR por medio de los compuestos según la reivindicación 1.

30 Es especialmente preferente el empleo para el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad sea un tumor sólido.

El tumor sólido se elegirá, de manera preferente, entre el grupo de los tumores del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

35 El tumor sólido se elegirá, además, de manera preferente, entre el grupo formado por el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de colon y el carcinoma de mama.

40 Además es preferente el empleo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmunitario, de manera preferente para el tratamiento de un tumor elegido entre el grupo formado por las leucemias mieloides agudas, la leucemia mieloides crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.

El objeto de la invención consiste, además, en el empleo de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en la que participe la angiogénesis.

De manera preferente, la enfermedad está constituida por una enfermedad ocular.

45 De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la vascularización de la retina, de la retinopatía diabética, de la degeneración de la mácula provocada por la edad y/o de las enfermedades inflamatorias.

La enfermedad inflamatoria se elegirá, de manera preferente, entre el grupo formado por la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis por contacto y el tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad.

De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las patologías óseas, encontrándose las patologías óseas en el grupo formado por el osteosarcoma, la osteoartritis y la raquitis.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, que estén provocadas, que se transmitan y/o que se propaguen por medio de las Raf-cinasas, elegidas entre el grupo constituido por la A-Raf, por la B-Raf y por la Raf-1.

Es preferente el empleo para el tratamiento de enfermedades, preferentemente del grupo de las enfermedades hiperproliferantes y no hiperproliferantes.

En este caso se trata de enfermedades cancerosas o de enfermedades de tipo no canceroso.

Las enfermedades de tipo no canceroso se eligen entre el grupo constituido por la psoriasis, la artritis, las inflamaciones, la endometriosis, la cicatrización, la hiperplasia prostática benigna, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia.

Las enfermedades de tipo canceroso se eligen entre el grupo constituido por el cáncer cerebral, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer hepático, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroidea, el linfoma, la leucemia crónica y la leucemia aguda.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse también junto con otros terapéuticos perfectamente conocidos, que se elegirán en base a su correspondiente adecuación para las dolencias tratadas. De este modo serían convenientes, por ejemplo, en el caso de las patologías óseas, las combinaciones que contengan biofosfonatos de acción antirresortiva, tales como el alendronato y el risedronato; los bloqueadores de la integrina (tales como los que se definen más adelante), tales como los antagonistas $\alpha\beta_3$; los estrógenos conjugados empleados en la terapia hormonal, tales como Prempro®, Premarin® y Endometrion®; los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), tales como el raloxifeno, el droloxifeno, el CP-336, 156 (Pfizer) y el lasofoxifeno; los inhibidores de la catepsina-K; y los inhibidores de la bomba de protones ATP.

Los compuestos presentes son adecuados, de igual modo, para la combinación con agentes anticancerosos conocidos. A estos agentes anticancerosos conocidos pertenecen los siguientes: los moduladores del receptor de los estrógenos, los moduladores del receptor de los andrógenos, los moduladores del receptor de los retinoides, los citotóxicos, los agentes antiproliferantes, los inhibidores de la prenil proteína transferasa, los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, los inhibidores de la HIV-proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos presentes son adecuados de manera especial para el empleo conjunto con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia han sido descritos en el ámbito profesional (véase la publicación WO 00/61186).

El concepto de "moduladores del receptor de los estrógenos" se refiere a aquellos compuestos que perturben o inhiban el enlace de los estrógenos sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de los estrógenos pertenecen, por ejemplo, el tamoxifeno, el raloxifeno, el idoxifeno, el LY353381, el LY 117081, el toremifeno, el fulvestranto, el propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)fenil-2,2-dimetilo, la 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona y el SH646, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

El concepto de "moduladores del receptor de los andrógenos" se refiere a aquellos compuestos que perturban o que inhiben el enlace de los andrógenos sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de andrógenos pertenecen, por ejemplo, la finasterida y otros inhibidores de la 5α -reductasa, la nilutamida, la flutamida, la bicalutamida, el liarozol y el acetato de abiraterona.

El concepto de "moduladores del receptor de los retinoides" se refiere a aquellos compuestos que perturban o inhiben el enlace de los retinoides sobre el receptor y, concretamente, independientemente del modo en que esto suceda. A tales moduladores del receptor de los retinoides pertenecen, por ejemplo, el bexaroteno, la tretinoína, el ácido 13-cis-retínoico, el ácido 9-cis-retínoico, la -difluorometilornitina, el ILX23-7553, la trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y la N-4-carboxifenilretinamida.

El concepto de "citotóxicos" se refiere a aquellos compuestos que conducen, en primer lugar, mediante acción directa sobre la función celular a la muerte celular o que inhiben o que perturban la miosis celular, entre los cuales se

encuentran los agentes de alquilación, los factores de la necrosis tumoral, los agentes intercalantes, los inhibidores de la microtubulina y los inhibidores de la topoisomerasa.

A los citotóxicos pertenecen, por ejemplo, la tirapazimina, el sertenef, la cachectina, la ifosfamida, la tasonermina, la lonidamina, el carboplatino, la altretamina, la prednimustina, la dibromdulcita, la ranimustina, la fotemustina, el nedaplatino, el oxaliplatino, la temozolomida, el heptaplatino, la estramustina, el tosilato de improsulfano, la trofosfamida, la nimustina, el cloruro de dibrospidium, el pumitepa, el lobaplatino, el satraplatino, la profiromicina, el cisplatino, el irifolveno, la dexifosfamida, el cis-aminodiclo(2-metilpiridin)platino, la bencilguanina, la glufosfamida, el GPX100, el tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)], la diarizidinilsperrina, el trióxido de arsénio, la 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, la zorubicina, la idarubicina, la daunorubicina, el bisantreno, la mitoxantrona, la pirarubicina, el pinafido, la valrubicina, la smrubicina, el antineoplaston, la 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, la annamicina, la galarubicina, el elinafido, el MEN10755 y la 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase la publicación WO 00/50032), lo cual no representan ningún tipo de limitación.

A los inhibidores de la microtubulina pertenecen, por ejemplo, el paclitaxel, el sulfato de vindesina, la 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, el docetaxol, la rizoxina, la dolastatina, el isetionato de mivobulina, la auristatina, la cemadotina, el RPR109881, el BMS184476, la vinflunina, la criptoficina, la 2,3,4,5,6-pentaflúor-N-(3-flúor-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, la anhidrovinblastina, la N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-proil-L-prolin-t-butilamida, el TDX258 y el BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, el topotecano, la hicaptamina, el irinotecano, el rubitecano, la 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidencartreusina, la 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, la 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, el lurtotecano, la 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, el BNP1350, el BNPI1100, el BN80915, el BN80942, el fosfato de etoposido, el teniposido, el sobuzoxano, el 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposido, el GL331, la N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, la asulacrina, la (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, el 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, la 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]-acridin-6-ona, la N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, la N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, la 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y la dimesna.

A los "agentes antiproliferantes" pertenecen los oligonucleótidos ARN no codificantes y ADN no codificantes tales como el G3139, el ODN698, el RVASKRAS, el GEM231 y el INX3001, así como los antimetabolitos tales como la encitabina, el carmofur, el tegafur, la pentostatina, la doxifluridina, el trimetrexato, la fludarabina, la capecitabina, la galocitabina, el ocfosfato de citarabina, el hidrato de sodio de la fosteabina, el raltitrexed, el paltitrexid, el emitetur, la tiazofurina, la decitabina, el nolatrexed, el pemetrexed, la nelzarabina, la 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, la 2'-flúorimetilen-2'-desoxicitidina, la N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, la N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, la aplidina, la ecteinascidina, la troxacitabina, el ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, la aminopterina, el 5-flúorouracilo, la alanosina, el acetato de 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, la swainsonina, el lometrexol, el dexrazoxano, la metioninasa, la 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y la 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-semicarbazona. Los "agentes antiproliferantes" contienen también otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento como los que se han indicado ya bajo el concepto de "inhibidores de la angiogénesis", tal como el trastuzumab, así como los genes supresores de los tumores, como el p53, que pueden segregarse mediante transferencia genética recombinante inducida por virus -(véase por ejemplo la publicación de la patente norteamericana US N.º 6,069,134).

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, estando caracterizada la enfermedad por una angiogénesis perturbada. La enfermedad está constituida, de manera preferente, por una enfermedad cancerosa.

La angiogénesis perturbada resulta, de manera preferente, de una actividad VEGFR-1, VEGFR-2 y/o VEGFR-3 perturbada.

Por lo tanto, es especialmente preferente también el empleo de los compuestos de conformidad con la invención para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad VEGFR-2.

Ensayos

Los compuestos de la fórmula I, descritos en los ejemplos, se investigaron en los ensayos descritos más adelante, y se ha encontrado que presentan un efecto inhibitor de las cinasas. Se conocen otros ensayos por la literatura y podrían ser fácilmente realizados por el técnico en la material (véanse, por ejemplo, las publicaciones Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

Ensayo de la VEGF-receptor cinasa

La actividad VEGF-receptor cinasa se determina mediante la incorporación de fosfato marcado de manera radioactiva en ácido poliglutámico/substrato de tirosina 4:1 (pEY). El producto pEY fosforilado se fija sobre una membrana filtrante y se determina cuantitativamente la incorporación del fosfato marcado de manera radioactiva mediante cómputo por escintilación.

Materiales

VEGF-receptor cinasa

Los dominios de las tirosina cinasas intracelulares de la KDR humana (Terman, B. 1. et al. Oncogene (1991) tomo 6, páginas 1677-1683) y Flt-1 (Shibuya, M. et al. Oncogene (1990) tomo 5, páginas 519-524) se clonaron como proteína de fusión génica de glutatona-S-transferasa (GST). Esto se llevó a cabo mediante clonación de los dominios del citoplasma de la KDR-cinasa como fusión adecuada como pauta de lectura sobre el extremo carboxi del gen GST. Las proteínas de fusión solubles, recombinantes de GST-dominio de cinasa se expresaron en células de insectos de Spodoptera frugiperda (Sf21) (Invitrogen) mediante el empleo de un vector de expresión de Baculovirus (pAcG2T, Pharmingen).

Tampón para la lisis

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% de Triton X-100, 10% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, de pepstatina y de aprotinina así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (todos ellos de la firma Sigma).

25 Tampón para el lavado

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% de Triton X-100, 10% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, de pepstatina y de aprotinina así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo.

Tampón para la diálisis

30 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% de Triton X-100, 50% de glicerina, respectivamente 10 mg/ml de leupeptina, de pepstatina y de aprotinina así como 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo.

10 × Tampón de reacción

200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM MnCl₂, 10 mM DTT y 5 mg/ml de albúmina de suero de ternera [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

Tampón para la dilución del enzima

35 50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% de glicerina, 100 mg/ml de BSA.

10× Substrato

750 µg/ml de ácido poli(glutámico/tirosina; 4:1) (Sigma).

Solución para la interrupción

30% de ácido tricloracético, 0,2 M de pirofosfato de sodio (ambos de la firma Fisher).

Solución de lavado

15% de ácido tricloracético, 0,2 M de pirofosfato de sodio.

Placas filtrantes

Millipore #MAFC NOB, GF/C 96 pocillos-placa de fibra de vidrio.

Procedimiento A Purificación de las proteínas

- 5 1. Se infectaron células de Sf21 con el virus recombinante con un m.o.i. (multiplicidad de la infección) de 5 partículas víricas/célula y se cultivaron durante 48 horas a 27°C.
2. Todas las etapas se llevaron a cabo a 4°C. Las células infectadas se recolectaron mediante centrifugación a 1.000×g y se lisaron durante 30 minutos a 4°C con 1/10 en volumen de tampón para la lisis y a continuación se centrifugaron durante 1 hora a 100.000×g. El sobrenadante se dispuso a continuación sobre una columna de glutatona-sefarosa (Pharmacia) equilibrado con tampón para la lisis y se lavaron con 5 volúmenes del mismo tampón y a continuación con 5 volúmenes del tampón de lavado. La proteína recombinante GST-KDR se eluyó con el tampón de lavado/10 mM de glutatona reducida (Sigma) y se dializó frente al tampón para la diálisis.
- 10

Procedimiento B Ensayo de la VEGF-receptor cinasa

1. El ensayo se combina con 5 µl de inhibidor o de controles en 50% de DMSO.
- 15 2. Se combina con 35 µl de mezcla de reacción, que contiene 5 µl de 10x tampón para la reacción, 5µl de 25 mM ATP/10 µCi [³³P]ATP (Amersham) y 5 µl de 10x sustrato.
3. La reacción se inicia mediante la adición de 10 µl de KDR (25 nM) en el tampón para la dilución del enzima.
4. Se mezcla y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente.
5. La reacción se detiene mediante la adición de 50 µl de solución para la interrupción.
- 20 6. Se incuba durante 15 minutos a 4°C.
7. Se transfieren alícuotas de 90 µl sobre placas filtrantes.
8. Filtración por succión y lavado 3 veces con solución para el lavado.
9. Se añaden 30µl de cóctel de escintilación, se cierran las placas y se cuentan en un contador de escintilaciones del tipo Wallac Microbeta.

25 Ensayo de mitogénesis en células del endotelio de las venas del cordón umbilical humano

La expresión de los VEGF-receptores, que estimulan las reacciones mitógenas sobre el factor de crecimiento, está limitada en su mayor parte a las células del endotelio de los vasos. Las células del endotelio de las venas del cordón umbilical humano cultivadas (HUVECs) proliferan como reacción al tratamiento con VEGF y pueden emplearse como sistema de ensayo para la determinación cuantitativa de los efectos de los inhibidores de KDR-cinasa sobre la estimulación del VEGF. En el ensayo descrito se tratan capas monocelulares de HUVECs en estado de reposo durante 2 horas como paso previo a la adición de VEGF o "basic fibroblast growth factor" (bFGF) con el constituyente - o con el compuesto de ensayo. La reacción mitógena sobre VEGF o sobre bFGF se determina con ayuda de la medida de la incorporación de la [3H]timidina en el ADN celular.

30

Materiales

35 Los HUVEC

Se utilizaron HUVECs congelados como aislados de cultivo primarios de la firma Clonetics Corp. Las células se obtienen en el medio de crecimiento endotelico (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) y se utilizan para los ensayos de mitogenicidad en los pasajes comprendidos entre el tercero y el séptimo.

ES 2 368 341 T3

Placas de cultivo

Placas de cultivo de tejidos de poliestireno con 96 pocillos NUNCLON (NUNC #167008).

Medio de ensayo

Medio de Tagle modificado según Dulbecco con 1 g/ml de glucosa (DMEM con un bajo contenido en glucosa; Mediatech) plus 10% (v/v) de suero de ternera fetal (Clonetics).

5 Compuestos de ensayo

Se lleva a cabo una dilución en serie con las soluciones madre de trabajo de los compuestos de ensayo con 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) hasta que sus concentraciones sean aproximadamente 400 veces mayor que la concentración final deseada. Las últimas diluciones (concentración 1 x) se preparan inmediatamente antes de proceder a la adición a las células con medio de ensayo.

10 10× Factores de crecimiento

Se preparan con medio de ensayo soluciones del VEGF 165 humano (500 ng/ml; R&D Systems) y bFGF (10 ng/ml; R&D Systems).

10x [³H]-Timidina

15 Se diluye la [metil-³H]-timidina (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) con medio de DMEM con un bajo contenido en glucosa hasta 80 µCi/ml.

Medio para el crecimiento celular

Solución de sal en equilibrio de Hank (Mediatech) con 1 mg/ml de albúmina de suero de ternera (Boehringer-Mannheim).

Solución para la lisis celular

20 NaOH 1 N, 2% (p/v) Na₂CO₃.

Procedimiento 1

25 Se recolectan, mediante tratamiento con tripsina, capas monocelulares de HUVEC mantenidas en EGM y se sobreinoculan con una densidad de 4.000 células por cada 100µl de medio de ensayo por capsulita en placas con 96 pocillos. El crecimiento de las células se detiene al cabo de 24 horas a 37°C en una atmósfera húmeda que contiene un 5% de CO₂.

Procedimiento 2

30 Se sustituye el medio para la detención del crecimiento por 100µl de medio de ensayo, que contiene bien el constituyente (0,25% [v/v] DMSO) o la concentración final deseada del compuesto de ensayo. Todas las determinaciones se llevan a cabo por medio de tres repeticiones. Las células se incuban a continuación durante 2 horas a 37°C/5% de CO₂, de tal manera que los compuestos de ensayo puedan penetrar en las células.

Procedimiento 3

Después de un tratamiento previo durante 2 horas, las células se estimulan mediante la adición de 10 µl de medio de ensayo, 10× solución de VEGF o 10× solución de bFGF por pocillo. Las células se incuban a continuación a 37°C/5% de CO₂.

35 Procedimiento 4

Al cabo de 24 horas se combina, en presencia de los factores de crecimiento, con 10x [³H]-timidina (10 µl/pocillo).

Procedimiento 5

5 El medio se filtra por succión al cabo de tres días desde la combinación con la [³H]-timidina y las células se lavan dos veces con medio para el lavado de células (400 µl/pocillo, a continuación 200 µl/pocillo). Las células lavadas, adheridas se solubilizan a continuación mediante la adición de una solución para la lisis celular (100 µl/pocillo) y el calentamiento durante 30 minutos a 37°C. Los lisados celulares se transfieren a tubitos de vidrio de 7 ml para la escintilación, que contienen 150 µl de agua. Se combinan con el óxido de escintilación (5 ml/tubito), y se determina la radioactividad asociada con las células mediante espectroscopia por escintilación líquida.

10 Según estos ensayos, los compuestos de la fórmula I representan inhibidores del VEGF y por lo tanto son adecuados para la inhibición de la angiogénesis, como en el tratamiento de las enfermedades oculares, por ejemplo de la retinopatía diabética y para el tratamiento de carcinomas, por ejemplo de tumores sólidos. Los compuestos presentes inhiben la mitogénesis estimulada por el VEGF de células humanas cultivadas del endotelio vascular con valores HK50 comprendidos entre 0,01 y 5,0 µM. Estos compuestos son también selectivos, en comparación con las tirosina cinasas emparentadas (por ejemplo, FGFR1 así como la familia Src; véase la relación entre las Src-cinasas y las VEGFR-cinasas en la publicación de Eliceiri et al., Molecular Cell, tomo 4, páginas 915-924, diciembre 1999).

15 Los ensayos con **TIE-2** pueden llevarse a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la de los métodos indicados en la publicación WO 02/44156.

20 El ensayo determina la actividad inhibidora de las sustancias a ser ensayadas en la fosforilación del sustrato poli(Glu, Tyr) por medio de la Tie-2-cinasa en presencia de ³³P-ATP radioactivo. El sustrato fosforilado se enlaza durante el tiempo de incubación sobre la superficie de una placa de microtitulación del tipo "flashplate". Tras la eliminación de la mezcla de la reacción se llevan a cabo varios lavados y a continuación se mide la radioactividad sobre la superficie de la placa de microtitulación. Un efecto inhibidor de las sustancias a ser medidas tiene como consecuencia una radioactividad menor, en comparación con una reacción enzimática no perturbada.

25 En lo que precede y a continuación se han dado todas las temperaturas en °C. En los ejemplos siguientes, el concepto de "elaboración usual" significa: se añade agua, en caso necesario, en caso necesario se ajusta el valor del pH entre 2 y 10 tras la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por colisión electrónica) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺

30 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)⁺.

Tiempo de retención R_t [min]: la determinación se realiza con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm² (Nº pedido 1.51450.0001) de Merck

Gradiente: 5,0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4,4 min: A:B = 25:75,

t = 4,5 min a t = 5,0 min: A:B = 0:100

35 Flujo: 3,00 ml/min

Eluyente A: agua + 0,1% TFA (trifluoroacético),

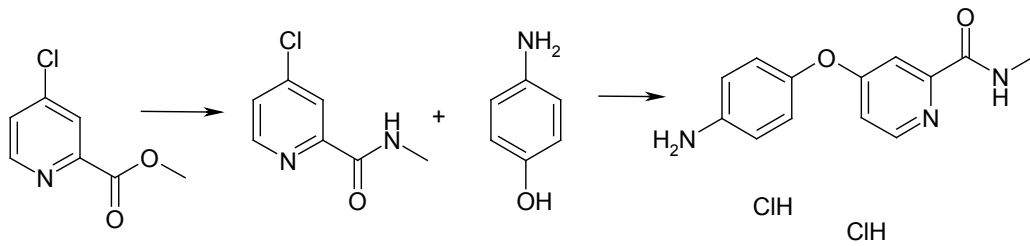
Eluyente B: acetonitril + 0,08% TFA

Longitud de onda: 220 nm

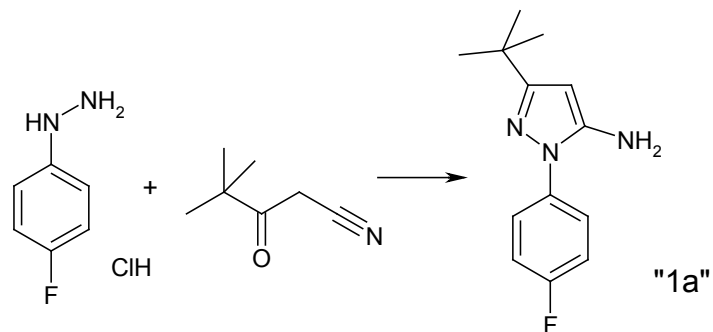
Ejemplo 1

40 Fabricación de 1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-*terc*-butilo-2-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilo]-urea ("1"):

1.1



1.2



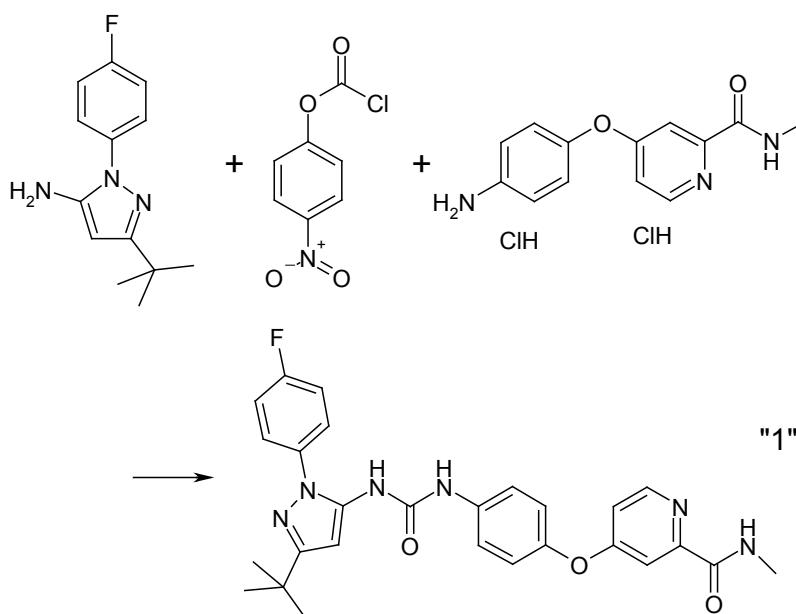
5 Se disuelven 5 g de 4-fluorofenilhidrazina clorhidrato y 3,57 g de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanitrilo en 30 ml de tolueno. La mezcla de reacción se deja hervir a reflujo durante la noche.

Para el tratamiento se retira el disolvente del rotavapor. El residuo se mezcla con agua y después se extrae con éter acético. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y después se retira el disolvente.

Se realiza una cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/éter acético 8/2 para la purificación de la materia prima.

10 Se obtienen 1,94 g de 5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina ("1a"); DC en éter de petróleo/éter acético 1/1 Rf= 0,77; EI/MS [M⁺] 234.

1.3



Se disuelven 1,94 g de "1a" y 1,38 g de 4-nitrofenilcloroforniato en 40 ml de diclorometano. Se añaden 0,7 ml de piridina y se agita durante 2 h a temperatura ambiente.

- 5 A continuación, se añaden 1,97 g de 4-(4-amino-fenoxi)-piridina-2-carboxílico-N-metilamida, se aclara con otros 40 ml de diclorometano y se añaden 2,21 ml de N-etildiisopropilamina. La preparación se agita durante 14 horas a temperatura ambiente.

Para el tratamiento, la mezcla de reacción se puso en el rotavapor y el residuo se mezcló con éter acético y agua.

Se procesa de la forma habitual, se cromatografía (éter de petróleo/éter acético 1/1) y se obtienen 668 mg de "1"; DC en diclorometano/metanol 9/1 Rf=0,48;

- 10 HPLC-APCI-MS $[M + H]^+$ 503.

Ejemplo 2

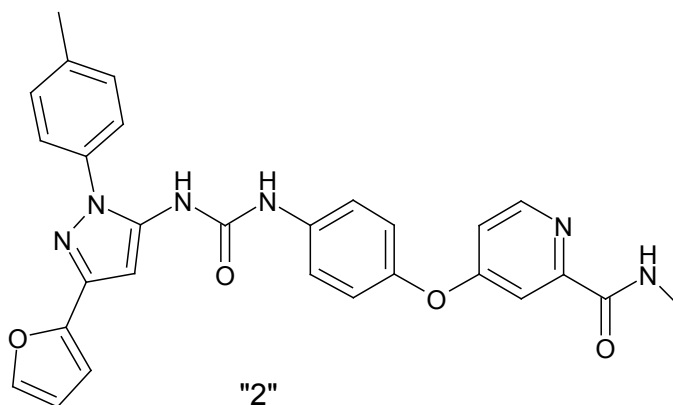
Fabricación de 1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(p-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea ("2"):

- 15 2.1 Se disuelven 500 mg de p-tolilhidrazina y 426 mg de 2-furoilacetonitrilo en 3 ml de tolueno. La mezcla de reacción se deja hervir a reflujo durante 16 h.

Se procesa de la forma habitual y se realiza una cromatografía sobre gel de sílice en éter de petróleo/éter acético 1/1.

Se obtienen 463 mg de 5-furano-2-ilo-2-(p-tolilo)-2H-pirazol-3-ilamina ("2a"); DC en éter de petróleo/éter acético 1/1 Rf= 0,53; HPLC/MS $[M+H]^+$ 240.

- 20 2.2 De manera análoga a 1.3, mediante la combinación de "2a" con 4-nitrofenilcloroforniato y 4-(4-aminofenoxi)-piridina-2-carboxílico-N-metilamida, se obtiene el compuesto "2"; DC en diclorometano/metanol 9/1 Rf= 0,63; HPLC-APCI-MS $[M + H]^+$ 509



Ejemplo 3

De manera análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos

Nº	Nombre	MW (calculado)	HPLC APCI-MS [M+H ⁺]
"3"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	512	513
"4"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(p-tolilo)-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea	518	519
"5"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(m-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	508	509
"6"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea	494	
"7"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(m-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	498	499 (EI-MS)
"8"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(p-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	498	499
"9"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea	484.5	485
"10"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	526	527
"11"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	552	553
"12"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(3-fluorofenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea	512.5	513

Datos farmacológicos

Actividades inhibitoras de cinasas IC₅₀ [nmol]

Compuesto	TIE-2	VEGFR
"1"	6.5	110
"2"	4.3	33.5
"3"	9.7	74.8
"8"	7.2	58
"11"	3.2	134

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Se ajusta una solución de 100 g de un producto activo de la fórmula I y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

Ejemplo B Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un producto activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuele en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de producto activo.

Ejemplo C Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo D Ungüentos

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

Ejemplo E Tabletas

- 20 Se prensa una mezcla de 1 kg de un producto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

Ejemplo F Grageas

De forma análoga al ejemplo E se prensan tabletas, que a continuación se recubren mediante métodos habituales con sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

- 25 **Ejemplo G Cápsulas**

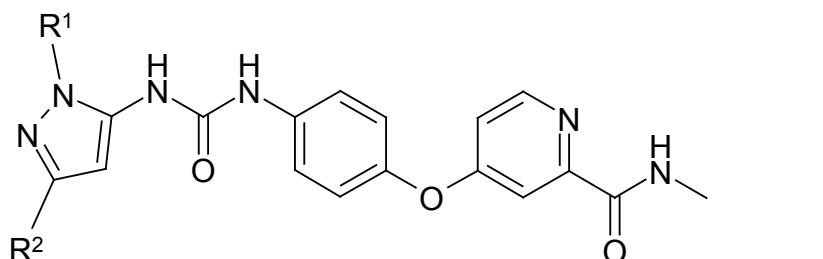
Se cargan 2 kg de producto activo de la fórmula I, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

Ejemplo H Ampollas

Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de un producto activo de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en los que

- R¹ significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A y/o Hal,
- 5 R² A, R¹ o Het,
- A alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden sustituirse por F y/o cloro,
- Het un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido una o dos veces por Hal y/o A,
- 10 Hal F, Cl, Br o I,

así como sus derivados, sus solvatos, sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos contemplados en la reivindicación 1, en los que

- R¹ significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por A o Hal,
- 15 R² A, R¹ o Het,
- A alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden sustituirse por F y/o cloro,
- Het piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirimidinilo o imidazolilo,
- Hal F o Cl;

- 20 así como sus derivados, sus solvatos, sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos contemplados en la reivindicación 1, seleccionados del grupo

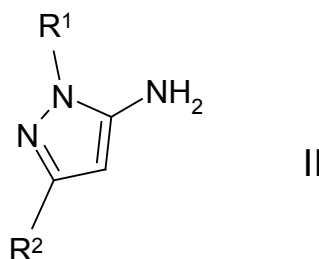
Nº	Nombre
"1"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-fluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo]-urea
"2"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(<i>p</i> -tolilo)-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo]-urea
"3"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(4-fluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-ilo]-urea

(continuación)

Nº	Nombre
"4"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(p-tolilo)-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"5"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(m-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"6"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"7"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(m-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"8"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(p-tolilo)-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"9"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"10"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"11"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5- <i>terc</i> -butil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea
"12"	1-[4-(2-metilaminocarbonil-piridin-4-iloxi)-fenilo]-3-[5-(furano-2-ilo)-2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilo]-urea

5 así como sus derivados, sus solvatos, sus sales, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

4. Procedimientos para la obtención de compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, así como sus derivados, sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II,



10 donde R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se combina con 4-nitrofenilo-cloroformiato y con 4-(4-aminofenoxi)-piridina-2-carboxílico-N-metilamida y/o se transforma una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

5. Medicamento que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.
- 5 6. Empleo de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, sus solvatos, sus tautómeros y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las cuales juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de las señales de las cinasas.
7. Empleo según la reivindicación 6, en el que las cinasas se eligen del grupo constituido por las tirosina cinasas y las Raf-cinasas.
- 10 8. Empleo según la reivindicación 7, en el que las tirosina cinasas están constituidas por la TIE-2, la VEGFR, la PDGFR, la FGFR y/o la FLT/KDR.
9. Empleo según la reivindicación 7 de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas mediante la inhibición de las tirosina cinasas mediante los compuestos según la reivindicación 1.
- 15 10. Empleo según la reivindicación 9, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas mediante la inhibición de la TIE-2, la VEGFR, la PDGFR, la FGFR y/o la FLT/KDR mediante los compuestos según la reivindicación 1.
11. Empleo según la reivindicación 9 o 10, en el que la enfermedad, a ser tratada, es un tumor sólido.
- 20 12. Empleo según la reivindicación 11, en el que el tumor sólido procede del grupo constituido por los tumores del epitelio plano, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.
- 25 13. Empleo según la reivindicación 11, en el que el tumor sólido procede del grupo constituido por la leucemia monocítica, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama.
14. Empleo según la reivindicación 11, en el que el tumor sólido procede del grupo constituido por el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar microcelular, el cáncer de páncreas, el glioblastoma, el carcinoma de colon y el carcinoma de mama.
- 30 15. Empleo según la reivindicación 9 o 10, en el que la enfermedad, a ser tratada, es un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmunitario.
16. Empleo según la reivindicación 15, en el que el tumor se elige entre el grupo constituido por la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.
- 35 17. Empleo según la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento de una enfermedad, en la que participa la angiogénesis.
18. Empleo según la reivindicación 17, en el que la enfermedad está constituida por una enfermedad ocular.
19. Empleo según la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento de la vascularización de la retina, de la retinopatía diabética, de la degeneración de la mácula provocada por la edad y/o de las enfermedades inflamatorias.
- 40 20. Empleo según la reivindicación 19, en el que la enfermedad inflamatoria se elige entre el grupo formado por la artritis reumatoide, la psoriasis, la dermatitis por contacto y el tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad.
21. Empleo según la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento de patologías óseas en las que la patología ósea se elige entre el grupo formado por el osteosarcoma, la osteoartritis y la raquitis.
- 45 22. Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores sólidos, administrándose una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I en combinación con un

- 5 compuesto elegido entre el grupo formado por 1) un modulador del receptor de los estrógenos, 2) un modulador del receptor de los andrógenos, 3) un modulador del receptor de los retinoides, 4) un citotóxico, 5) un agente antiproliferante, 6) un inhibidor de la prenil-proteínatransferasa, 7) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) un inhibidor de la HIV-proteasa, 9) un inhibidor de la transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de la angiogénesis.
- 10 23. Empleo de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de tumores sólidos, administrándose una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y con un compuesto elegido entre el grupo formado por 1) un modulador del receptor de los estrógenos, 2) un modulador del receptor de los andrógenos, 3) un modulador del receptor de los retinoides, 4) un citotóxico, 5) un agente antiproliferante, 6) un inhibidor de la prenil-proteínatransferasa, 7) un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) un inhibidor de la HIV-proteasa, 9) un inhibidor de la transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de la angiogénesis.
- 15 24. Empleo según la reivindicación 9 o 10, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que se deban a una actividad perturbada de la TIE-2, administrándose una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según la fórmula I en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento.
- 20 25. Empleo según la reivindicación 6 o 7, de compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que estén provocadas, inducidas y/o propagadas por las Raf-cinasas.
26. Empleo según la reivindicación 25, en el que la Raf-cinasa se elige entre el grupo constituido por la A-Raf, por la B-Raf y por la Raf-1.
27. Empleo según la reivindicación 25, en el que las enfermedades se eligen entre el grupo constituido por las enfermedades hiperproliferantes y por las enfermedades no hiperproliferantes.
28. Empleo según la reivindicación 25 o 26, en el que la enfermedad es el cáncer.
- 25 29. Empleo según la reivindicación 25 o 26, en el que la enfermedad no es de tipo canceroso.
30. Empleo según la reivindicación 25, 26 o 29, en el que las enfermedades de tipo no canceroso se eligen entre el grupo constituido por la psoriasis, la artritis, las inflamaciones, la endometriosis, la cicatrización, la hiperplasia prostática benigna, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia.
- 30 31. Empleo según una de las reivindicaciones 25, 26 o 28, en el que las enfermedades se eligen del grupo constituido por el cáncer de cerebro, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer de hígado, el cáncer de riñón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroidea, el linfoma, la leucemia crónica y la leucemia aguda.