

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 661**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04797640 .2**
96 Fecha de presentación: **05.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1727820**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **DERIVADOS DE AMINA CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA TIROSINQUINASA.**

30 Prioridad:
04.12.2003 DE 10356579

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

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

72 Inventor/es:
**SCHIEMANN, Kai;
HÖLZEMANN, Günter y
RAUTENBERG, Wilfried**

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

ES 2 373 661 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 amina con actividad inhibidora de la tirosinquinasa

Objeto de la Invención

5 Es objeto fundamental de la presente invención encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de transducción de señal de quinasas, principalmente de las tirosinquinasa y/o de serina/treonina quinasas desempeñan un papel, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades condicionadas por quinasa.

10 Particularmente, la presente invención hace referencia a compuestos individuales según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula 1, los cuales inhiben, regulan y/o modulan las tirosinquinasa, a las composiciones que contienen estos compuestos, así como a los métodos de su utilización para el tratamiento de enfermedades y males condicionados por tirosinquinasa, tales como angiogénesis, cáncer, generación, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, patologías oculares como la degeneración de mácula condicionada por la edad, 15 neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, desórdenes metabólicos y patologías del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, en tal caso también inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

20 Las tirosinquinasa son una clase de enzimas con al menos 400 miembros que catalizan la transferencia del fosfato ubicado en el extremo del adenosintrifosfato (gama-fosfato) a los residuos de tirosina en sustratos proteicos. Se piensa que las tirosinquinasa desempeñan un papel esencial en diversas funciones celulares en la transducción de señal por la fosforilación de sustrato. Si bien los mecanismos exactos de la transducción de señal aún no son claros, se ha mostrado que las tirosinquinasa representan factores importantes en la proliferación celular de la carcinogénesis y de la diferenciación celular. Las tirosinquinasa pueden dividirse en tirosinquinasa receptoras y 25 tirosinquinasa citosólicas. Las tirosinquinasa tienen una parte extracelular, una parte de transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosinquinasa citosólicas se presentan exclusivamente a nivel intracelular. (Véase Reviews de Schlessinger y Ullrich, Neuron 9, 383-391 (1992) y 1-20 (1992)). Las tirosinquinasa receptoras se componen de un gran número de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. Se han identificado alrededor de 20 diversas subfamilias de tirosinquinasa receptoras. Una subfamilia de tirosinquinasa que tiene la 30 denominación subfamilia HER se compone de EGFR, HER2, HER3 y HER4. Entre los ligandos de esta subfamilia receptora se cuenta el factor de crecimiento epitelial, TGF- α , anfiregulina, HBEGF, betacelulina y heregulina. La subfamilia de insulina a la que pertenecen INS-R, IGF-IR y IR-R representa otra subfamilia de estas tirosinquinasa receptoras. La subfamilia PDGF comprende el receptor PDGF- α y - β , CSFIR, c-kit y FLK-II. Además, existe la familia FLK que se compone del receptor de dominio de inserción quinasa (KDR), de la quinasa de hígado fetal 1 (FLK-1), 35 de la quinasa de hígado fetal 4 (FLK-4) y de la fms-tirosinquinasa-1 (flt-1). La PDGF y la familia FLK se discuten usualmente juntas debido a las similitudes entre los dos grupos. Para una discusión exacta de las tirosinquinasa receptoras, véase el trabajo de Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994, que se incorpora en la presente memoria a modo de referencia. A las RTKs (tirosin-quinasa-receptoras) también pertenecen TIE2 y sus ligandos angiopoyetina 1 y 2. Entretanto, se encuentran cada vez más homólogos de estos ligandos cuya acción en particular 40 aún no se ha demostrado claramente. Como homólogo de TIE2 se conoce TIE1. Las TIE RTKs se expresan de manera selectiva en células endoteliales y encuentran su función en procesos de la angiogénesis y maduración de los vasos sanguíneos. De esta manera pueden ser una diana valiosa, principalmente en caso de patologías del sistema vascular y en caso de patologías en las que se utilizan los vasos o incluso se transforman. Aparte de prevenir la neovascularización y maduración, la estimulación de neovascularización también puede ser una diana 45 valiosa para principios activos. Se hace referencia a trabajos compendios sobre la angiogénesis, desarrollo tumoral y transducción de señal de quinasa por

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)

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

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

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

Ejemplos de inhibidores de quinasa que ya se han ensayado en la terapia de cáncer pueden tomarse de L.K. Shawyer et al. *Cancer Cell* 1, 117-123(2002) y D. Fabbro & C. Garcia-Echeverria *Current Opin. Drug Discovery & Development* 5, 701-712 (2002).

5 Las tirosinquinazas citosólicas también se componen de un gran número de subfamilias, entre las cuales están Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias se divide adicionalmente en receptores diferentes. De esta manera, por ejemplo, la subfamilia Src representa una de las subfamilias más grandes. Abarca Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha enlazado con la oncogénesis. Para una discusión más exacta de las tirosinquinazas citosólicas, véase el trabajo de Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), que se incorpora en la presente memoria a modo de referencia.

10 Tanto las tirosinquinazas receptoras como también las tirosinquinazas citosólicas participan en vías de transferencia de señal de la célula que conducen a diferentes estados patogénicos, entre éstos cáncer, psoriasis y reacciones hiperinmunes.

15 Se ha propuesto que diferentes tirosinquinazas receptoras así como los factores de crecimiento que se enlazan a los mismos, desempeñan un papel en la angiogénesis, algunos pueden promover indirectamente la angiogénesis (Mustonen y Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Una de estas tirosinquinazas receptoras es la quinasa de hígado fetal 1, también llamada FLK-1. El análogo humano de las FLK-1 es el receptor que contiene dominio de inserto quinasa KDR, el cual también se conoce bajo la denominación receptor 2 de factor de crecimiento celular endotelial vascular o VEGFR-2, puesto que enlaza VEGF con alta afinidad. Finalmente, la versión de ratón de este receptor también se llamó NYK (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF y KDR representan un par ligando – receptor que desempeña un papel esencial en la proliferación de las células endoteliales vasculares y en la formación y brotación de los vasos sanguíneos que se denominan vasculogénesis o angiogénesis.

20 El proceso de la angiogénesis representa el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, por lo regular capilares, del sistema vascular ya existente. La angiogénesis se define de tal modo que comprende (i) la activación de células endoteliales; (ii) una permeabilidad vascular elevada; (iii) disolución subsiguiente de la membrana basal y extravasación de componentes de plasma que conducen a la formación de una matriz extracelular de gel fibrina provisional; (iv) la proliferación y movilización de células endoteliales; (v) la reorganización de células endoteliales movilizadas para la formación de capilares funcionales; (vi) la formación asa capilar y (vii) la deposición de membrana basal así como el aumento de células perivasculares hacia vasos recién formados.

25 Una angiogénesis normal se activa durante el crecimiento de tejidos desde el desarrollo del embrión hasta la maduración y luego entra a un periodo de reposo relativo durante la vida adulta.

30 Una angiogénesis normal también se activa durante la curación de heridas y en determinados estadios del ciclo de reproducción femenina. Angiogénesis inapropiada o patológica ha sido asociada con distintos estados patológicos que incluyen diversas retinopatías, enfermedad isquémica; aterosclerosis; desórdenes inflamatorios crónicos; artritis reumatoide y cáncer. El papel de la angiogénesis en estados patológicos se explica, por ejemplo, en Fan et al., *Trends in Pharmacol Sci.* 16:54 66; Shawver et al., *DOT volumen 2, No. 2 Febrero 1997*; Folkmann, 1995, *Nature Medicine* 1:27-31.

35 En caso de cáncer se ha mostrado que el crecimiento de tumores sólidos es dependiente de la angiogénesis (véase Folkmann, J., *J. Nat'l. Cancer Inst.*, 1990, 82, 4-6). Por consiguiente, el direccionamiento de vías pro-angiogénicas es una estrategia que se sigue ampliamente para proporcionar nuevas terapias en estas áreas de gran necesidad médica, aún no satisfecha.

40 La angiogénesis se distingue por una actividad excesiva de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF realmente se compone de una familia de ligandos (Klagsburn y D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). El VEGF enlaza el receptor de tirosinquinasa de transmembrana de alta afinidad KDR y la fms-tirosinquinasa-1 relacionada, conocida también bajo la denominación Flt-1 o receptor de factor de crecimiento de células endoteliales vasculares 1 (VEGFR-1). Los ensayos de cultivos celulares y de Gen-Knockout indican que cada receptor contribuye a diferentes aspectos de la angiogénesis. El KDR provoca la función mitogénica del VEGF, mientras que Flt-1 parece modular funciones no mitogénicas, como aquellas que están relacionadas con la adhesión celular. Una inhibición del KDR modula, por lo tanto, el nivel de la actividad mitogénica de VEGF. De hecho, se ha mostrado que el crecimiento tumoral se ve afectado por la acción antiangiogénica de los antagonistas de receptor de VEGF (Kim et al., *Nature* 362, páginas 841- 844, 1993). Tres receptores de PTK (tirosinquinasa-proteína) han sido identificados para VEGFR: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). De particular interés es VEGFR-2.

45 Por lo tanto, pueden tratarse tumores sólidos con inhibidores de tirosinquinasa puesto que estos tumores dependen de la angiogénesis para la formación de vasos sanguíneos requeridos para apoyar su crecimiento. Entre estos tumores sólidos se encuentran la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, del

estómago, de la laringe y de pulmón de células pequeñas. Otros ejemplos incluyen carcinomas en los que se observa sobreexpresión o activación de oncógenos que activan Raf (por ejemplo K-ras, erb-B). Estos carcinomas incluyen carcinoma de páncreas y de mama. Los inhibidores de estas tirosinquinazas son adecuados, por lo tanto, para prevenir y tratar enfermedades proliferativas que son ocasionadas por estas enzimas.

5 La actividad angiogénica del VEGF no se limita a tumores. El VEGF es responsable de la actividad angiogénica producida en, o cerca de, la retina en el caso de retinopatía diabética. Este crecimiento vascular en la retina conduce a una vista debilitada y finalmente a la ceguera. Los niveles de VEGF-ARNm- y de proteína en el ojo se elevan por desórdenes como la oclusión de la vena de la retina en primates, así como un nivel reducido de pO₂ en el caso de ratones, los cuales conducen a la neovascularización. Los anticuerpos anti-VEGF monoclonales inyectados
10 intraocularmente, o los inmunoconjugados de receptor de VEGF, inhiben tanto en modelos primates como también en roedores la neovascularización en el ojo. Independientemente de la inducción del VEGF en el caso de la retinopatía diabética del humano, para el tratamiento de esta enfermedad es adecuada la inhibición del VEGF ocular.

15 La expresión de VEGF también se eleva fuertemente en regiones hipóxicas de tumores en animales y humanos junto a zonas de necrosis. Además, el VEGF se regula hacia el alza mediante la expresión de los oncógenos ras, raf, src y p53-mutante (los cuales son todos de importancia para combatir el cáncer). Anticuerpos anti-VEGF monoclonales inhiben en ratones desnudos el crecimiento de tumores humanos. Aunque las mismas células tumorales en el cultivo expresan además VEGF, los anticuerpos no reducen su velocidad mitótica. De este modo, el VEGF proveniente de tumores no actúa como factor mitogénico autocrino. Por lo tanto, el VEGF no contribuye al crecimiento del tumor in vivo, promoviendo la angiogénesis mediante su actividad de quimiotaxis y de mitogénesis celular endotelial vascular paracrina. Estos anticuerpos monoclonales también inhiben el crecimiento de carcinomas de colon en humanos, de manera típica menos fuertemente vascularizados en ratones atímicos, y reducen el número de los tumores que se generan de las células inoculadas. La expresión de un constructo de Flk-1, Flt-1 que enlaza VEGF, el homólogo receptor de KDR de ratón truncado para eliminar los dominios de tirosinquinasa
20 citoplásmicos aunque manteniendo un ancla de membrana, en virus prácticamente detiene el crecimiento de un glioblastoma trasplantable en el ratón, supuestamente debido al mecanismo dominante negativo de la formación heterodimérica con receptores de VEGF celulares endoteliales de transmembrana. Las células de procedencia embrionaria que crecen en el ratón desnudo usualmente en forma de tumores sólidos, en el caso de knock-out de los dos alelos de VEGF no forman tumores detectables. De estos datos, conjuntamente, se infiere el papel del VEGF durante el crecimiento de tumores sólidos, la inhibición de KDR o Flt-1 está involucrada en la angiogénesis patológica, y estos receptores son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que la angiogénesis representa una parte de la patología total, por ejemplo inflamación, vascularización retinal diabética, así como diversas formas de cáncer, ya que se conoce que el crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, páginas 1-8,1991).

35 La angiopoyetina 1 (Ang1), un ligando para la tirosinquinasa de receptor específica de endotelio TIE-2, es un nuevo factor angiogénico (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12: 1698-1707 (1992); patentes de Estados Unidos No. 5,521,073; 5,879,672; 5,877,020; y 6,030,831). La abreviatura TIE significa "Tirosinquinasa con dominios de homología Ig y EGF". TIE se usa para identificar una clase de tirosinquinazas – receptor que se expresan exclusivamente en células endoteliales vasculares y células hemopoyéticas tempranas.
40 Las quinazas receptor TIE son caracterizadas de manera típica por la presencia de un dominio similar a EGF y de un dominio similar a la inmunoglobulina (IG), que consiste en unidades de plegado extracelular que se estabilizan mediante enlaces de puente de disulfuro. (Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). En contraposición a VEGF que ejerce su función durante estadios tempranos en el desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 actúan durante los estadios más tardíos en el desarrollo vascular, es decir, durante la transformación vascular (la transformación se relaciona con la formación de un lumen vascular) y 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 consiguiente, se esperaría que una inhibición de TIE-2 interrumpiera la transformación y maduración de un nuevo sistema vascular iniciado por la angiogénesis y debería, de esta manera, interrumpir el proceso de angiogénesis. Además, una inhibición en el sitio de enlace de dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para interrumpir la iniciación de la angiogénesis. Por lo tanto, puede suponerse que la inhibición de TIE-2 y/o VEGFR-2 impiden la angiogénesis de tumores, y deben servir para retardar o eliminar completamente el crecimiento tumoral. Por consiguiente, podría suministrarse un tratamiento del cáncer y de otras enfermedades asociadas con angiogénesis inapropiadas.
50

Tal como se ha discutido aquí, las vías de señal descritas son relevantes para diferentes enfermedades. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de las vías de señal mencionadas mediante interacción con una o varias de las vías de señal mencionadas.
55

La presente invención se dirige a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la TIE-2 para prevenir y/o tratar enfermedades en relación con la actividad de TIE-2 no regulada o perturbada. Principalmente, los compuestos

de la fórmula I también pueden emplearse en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para proporcionar efectos aditivos y/o sinérgicos en caso de ciertas quimioterapias existentes de cáncer, y/o pueden usarse para restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes de cáncer.

- 5 Además, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de TIE-2. Además, son adecuados principalmente para la utilización en métodos diagnósticos de enfermedades relacionadas con la actividad de TIE-2 no regulada o perturbada.

La presente invención se dirige, además, a métodos para la regulación, modulación o inhibición del VEGFR-2 para prevenir y/o tratar enfermedades en relación con la actividad de VEGFR-2 no regulada o perturbada.

- 10 Uno de los mecanismos principales por el cual se produce la regulación celular es la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que a su vez modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas representa un proceso por el cual las señales intracelulares se propagan de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal son altamente reguladas y con frecuencia se solapan, como se infiere de la existencia de muchas proteína-quinasa como también de fosfatasa.
- 15 La fosforilación de proteínas ocurre de manera preponderante en residuos de serina, treonina o tirosina y por esto las proteína-quinasa se clasificaron según su especificidad del sitio de fosforilación; es decir, de las serina/treonina-quinasa y las tirosina-quinasa. Puesto que la fosforilación es un proceso tan ampliamente propagado en las células, y puesto que los fenotipos celulares se ven afectados en su mayor parte por la actividad de estas vías, en la actualidad se presume que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades pueden atribuirse o bien a la activación aberrante, o bien a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de la quinasa. En consecuencia, se ha dado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo de recopilación: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

- 25 La proteína-quinasa PKB (también conocidas como AKT y RAC-PK) es un miembro de la familia AKT/PKB de las serina-/ treonina-quinasa, y se mostró que está involucrada en una serie diversa de vías de señal en el caso de la malignidad humana (Nicholson et al., *Cell. Signal.*, 2002, 14, 381-395). PKB, como también otros miembros de la familia AKT/PKB, está localizada en el citosol de células no estimuladas y se transloca a la membrana celular después de la estimulación. La translocación de PKB puede activarse mediante varios ligandos, incluso del factor de crecimiento proveniente de trombocitos, del factor de crecimiento epidérmico, del factor de crecimiento de fibroblastos básicos, del estrés celular como, por ejemplo, choque de calor e hiperosmolaridad y también insulina (Bos, *Trends Biochem. Sci.*, 1995, 20, 441-442), y otros estudios han mostrado que esta activación transcurre a través de la PI3-quinasa, la cual es sensible a la wortmanina (Franke et al., *Science*, 1997, 275, 665-668). Tan pronto se localiza PKB en la membrana plasmática, se ha mostrado que interviene en varias funciones en la célula, incluso la apoptosis, los efectos metabólicos de la insulina, la inducción de la diferenciación y/o proliferación, la síntesis de proteína y respuestas al estrés (Alessi y Cohen, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1998, 8, 55-62; Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, 10, 262-267).

- PKB se clonó independientemente en 1991 por tres grupos (Bellacosa et al., *Science*, 1991, 254, 274-277; Coffey y Woodgett, *Eur. J. Biochem.*, 1991, 201, 475-481; Jones et al., *Cell Regul.*, 1991, 2, 1001-1009), sin embargo, su relación con el carcinoma de estómago humano primario se había reconocido ya en 1987 (Staal et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1987, 84, 5034-5037). La secuenciación de PKB α permitió reconocer en los dominios de la quinasa una homología con isozimas de PKA (cerca de 68 %) y de PKC (cerca de 73 %) (Jones et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1991, 88, 4171-5), un hecho que condujo a su re-denominación en PKB. Hay tres isoformas de PKB celulares y dos variantes splice (PKB α , β , γ , $\beta 1$, $\gamma 1$; Brazil et al. *Trends in Bio Sci*, 2001, 26, 657-663). Se encontró que PKB α se amplifica o sobreexpresa en adenocarcinomas de estómago y en una línea celular de cáncer de mama (Staal et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, 84, 5034-7; Jones et al., *Cell Regul.*, 1991, 2, 1001-9). PKB β se amplifica o sobreexpresa en un 3 % del cáncer de mama (Bellacosa et al., *Int. J. Cancer*, 1995 64, 280-5), 12% del cáncer de páncreas (Cheng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 3636-41) y 15% del cáncer de ovario (Bellacosa et al., *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 280-5; Cheng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 9267-71).

- 50 PKB γ se sobreexpresa en el cáncer de mama deficiente de receptor de estrógeno, y en líneas celulares de próstata independientes de andrógeno (Nakatani et al., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 21528-32).

- Se propuso que el PKB sea un gen que interviene en el reordenamiento cromosómico en la banda de cromosoma 14q32. De este locus se conoce que está sujeto al reordenamiento en malignidades de células T humanas, como por ejemplo en el caso de leucemias prolinfocíticas y leucemias de procedencia mixta en la infancia (Staal et al., *Genomics*, 1988, 2, 96-98).

5 PKB también desempeña un papel en la prevención de la "muerte celular programada" o la apoptosis mediante fosforilación inhibida de ASK-1, Bad, Caspase9 y FKHR (véase artículo general en Nicholson et al., Cell Signaling 2001, 14, 281-395). Se demostró que PKB suministra una señal de supervivencia (véase artículo general en Lawlor et al., J. of Cell Science 2001, 114, 2903-2910) para las células a fin de protegerlas de una cantidad de agentes, incluso de la radiación UV (Dudek et al., Science, 1997, 275, 661-665), la extracción de IGF1 de células neuronales, desprendimiento de la matriz extracelular, estrés y choque térmico (Alessi y Cohen, Curr. Opin. Genet. Dev., 1998, 8, 55-62).

10 La fosfatasa específica dual PTEN (Phosphatase and Tensin homologue deleted on Chromosome Ten [homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma diez]) eleva el nivel de PtdIns(3, 4, 5)P₃ en la células mediante desfosforilación de PtdIns(3, 4, 5)P₃. PtdIns(3, 4, 5)P₃ se enlaza al dominio PH (dominio de homología Pleckstrin) de PKB. Este enlace representa un paso esencial para la translocación de la membrana y la activación de PKB. PTEN es un gen supresor de tumor mutado en una gran fracción de líneas celulares de glioblastoma y melanoma, carcinomas de próstata y carcinomas endometriales avanzados. Además, es suprimido (eliminado) en >80 % de los
15 pacientes con males considerables, como por ejemplo síndrome de Cowden, síndrome de Lhermitte-Duclos y síndrome de Bannayan-Zonana. Los pacientes presentan varias características similares, incluso tumores múltiples benignos

(Harmatomen) y una susceptibilidad elevada para malignidades en mama y tiroides (Di Cristofano et al. Cell, 2000, 100, 387-390).

20 Líneas celulares derivadas de ratones de PTEN^{+/-} heterocigótico (ratones de PTEN^{-/-} heterocigótico no son viables) presentan nivel elevado de PtdIns(3, 4, 5)P₃, que se asocian con actividad elevada de PKB simultáneamente con una sensibilidad reducida contra la apoptosis (Di Christofano et al. Nat. Genet. 1998, 19, 348-355; Stambolic et al., Cell, 1998, 95, 29-39, Myers et al., Proc. Natl. Acad. Si. U.S.A., 1998, 96 13513-13518).

PKB también es capaz de promover la progresión de ciclo celular mediante inhibición del inhibidor de ciclo celular p21 (Zhou et al.; Nat. Cell Biol., 2002,3, 245-252).

25 Estos hallazgos pudieron explicar la sobreexpresión de PKB que se observa en células de cáncer, la cual hace posible la supervivencia preferencial y la proliferación de los carcinomas evitando la progresión normal a la apoptosis. En la actualidad no hay agentes terapéuticos conocidos que inhiban de manera efectiva la actividad de PKB. En consecuencia, existe aún una necesidad percibida desde hace mucho de productos adicionales que como agentes quimioterapéuticos sean capaces de inhibir de manera efectiva la función de PKB para la activación de
30 proteínas pro-apoptóticas en todos los tipos de cáncer.

Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan de manera específica la transducción de señal de las tirosinquinazas es deseable y es un objeto de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas, al mismo tiempo que son bien tolerados.

35 Se ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de la invención son capaces de interactuar con vías de señal, particularmente con las vías de señal aquí descritas. Los compuestos de la invención muestran, preferiblemente, una actividad biológica ventajosa que es fácilmente demostrable en ensayos que se basan en enzimas, por ejemplo ensayos como los aquí descritos, y los compuestos de la invención producen preferiblemente un efecto inhibitor que se documenta habitualmente mediante valores IC₅₀ en una región adecuada,
40 preferentemente en región micromolar, y más preferentemente en la región nanomolar.

Como se ha discutido aquí, estas vías de señal son relevantes para diferentes enfermedades. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de las vías de señal mencionadas, por interacción con una o varias de las vías de señal mencionadas. Por esto, es objeto de la presente invención los compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como
45 inhibidores de las vías de señal aquí descritas. Por esto, son objeto preferente de la invención la utilización de compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, y la utilización de los compuestos de la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más de los compuestos
50 según la invención a un paciente con necesidad de una administración de este tipo. En una medida comparativa se ha encontrado además que los compuestos de la fórmula I actúan como inhibidores de PKB. Esta acción puede demostrarse, por ejemplo, mediante un método descrito por Alessi et al. EMBO L. 1996, 15, 6541-6551.

Puede mostrarse que los compuestos de la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo de tumor de xenotransplante. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con una enfermedad

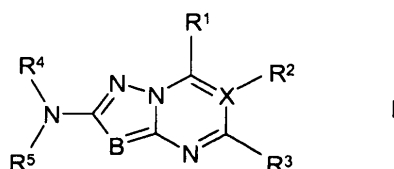
- hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de trasplante o del daño neurológico debido a la reparación de tejido, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratar" se usa en referencia tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de males pre-existentes. La prevención de la proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para la prevención del crecimiento tumoral, la prevención de crecimiento metastático, la reducción de restenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se usan los compuestos para el tratamiento de enfermedades prolongadas mediante la estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.
- El huésped o paciente pueden pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo a una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluso ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, vacunos, felinos, caninos, etc. Los modelos animales son de interés para estudios experimentales, en cuyo caso estos proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los humanos.
- La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse in vitro por medio de ensayos. De manera habitual, se combina un cultivo de las células con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante una duración de tiempo que es suficiente para permitir a los productos activos inducir la muerte celular o inhibir la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para ensayos in vitro pudieron usarse las células cultivadas de una muestra de biopsia. Las células viables restantes se cuentan entonces después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Típicamente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa, generalmente, hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos cerca del 50 % de la carga celular y puede continuarse hasta que esencialmente ya no se detecten células indeseadas en el cuerpo.
- Para identificar una vía de transferencia de señal y para detectar interacciones entre diferentes vías de transducción de señal se desarrollaron modelos o sistemas modelos adecuados por parte de diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señal pueden utilizarse compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para verificar vías de transferencia de señal dependientes de la quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las patologías clínicas mencionadas en esta solicitud.
- La medición de la actividad de la quinasa es una técnica bien conocida por los expertos en la materia. Los sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica están descritos en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).
- Para identificar inhibidores de la quinasa se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el caso del ensayo Scintillation-Proximity (de centelleo – proximidad) (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y del ensayo de FlashPlate (placa con destello) se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es detectable una señal radioactiva, o es detectable una señal radioactiva reducida. Además, como métodos de ensayo son útiles las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) (Transferencia homogénea de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (Fosfo-AC). El fosfo-AC enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo-antioveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J., inmediatamente antes de la publicación, manuscrito BJ20020786).
- Existen muchas patologías asociadas con una regulación defectuosa de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Los males de interés incluyen los siguientes males, pero no se limitan a los mismos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de males distintos en los que se presenta la proliferación y/o la migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo cual resulta en un flujo sanguíneo restringido de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neoíntimas. Entre las patologías vasculares de trasplante que son de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de prótesis peri-anastomótica, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.
- Los compuestos de la invención también son adecuados como inhibidores de la quinasa p38. Las heteroarilureas que inhiben la quinasa p38 se describen en la memoria WO 02/85859.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Derivados de triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il-amina se describen en la memoria WO 02/064211 como inhibidores de la trombina.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención hace referencia a compuestos según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



donde

X puede significar C o N,

B puede significar N, CH o C-CN,

- 10 R¹ puede significar H, A, OH, NH₂, -(CH₂)_m-Ar o -(CH₂)_m-Het²,

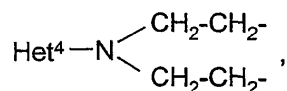
R² falta si X = N o si X = C puede significar H, A, Hal, CN, -(CH₂)_p-Ar, -(CH₂)_p-COOH, -(CH₂)_p-COOA, -(CH₂)_p-Het³, -(CH₂)_p-NH₂, SO₂A, CHO o COA,

R³ puede significar H, A, -S-A, -(CH₂)_p-Ar, -(CH₂)_p-Het, NH-(CH₂)_p-Ar, NH-(CH₂)_p-Het, NH₂, NHA, NA₂, NH-alquilen-NH₂, NH-alquilen-NHA, NH-alquilen-NA₂ o NA-alquilen-NA₂,

- 15 R⁴ puede significar -(CH₂)_s-(Ar¹)_n-Y-R⁶,

R⁵ puede significar H o CH₃,

R⁴ y R⁵ juntos también pueden significar



R⁶ puede significar Het⁴, -(CH₂)_r-NH₂, -(CH₂)_r-NHA o -(CH₂)_r-NA₂,

- 20 Y puede significar O, S, (CH₂)_q o NH,

Ar puede significar fenilo, naftilo o bifenilo, sin sustituir o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH o -OCH₂-COOH,

Ar¹ puede significar fenileno o piperazin-diilo,

- 25 Het puede significar un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, NHA, NA₂, OA, COOA, CN, -(CH₂)_p-Ar, -(CH₂)_t-OH, -(CH₂)_p-Het¹ u oxígeno de carbonilo (=O),

Het¹ puede significar un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o sustituidos una o dos veces por A o por oxígeno de carbonilo (=O),

- 30 Het² puede significar un heterociclo mononuclear aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A,

Het³ puede significar un heterociclo mononuclear, saturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A,

Het⁴ puede significar un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, CONH₂, CONHA, CONA₂ o Ar²,

5 Ar² puede significar fenilo sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂ o SO₂A,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ pueden significar respectivamente de manera independiente entre sí H, A o -(CH₂)_p-Ar,

A puede significar alquilo con 1 a 10 átomos de C, en cuyo caso también 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o cloro,

10 m puede significar 0, 1, 2, 3 o 4,

n puede significar 0 o 1,

p puede significar 0, 1, 2, 3 o 4,

q puede significar 0, 1, 2, 3 o 4,

r puede significar 0, 1, 2, 3 o 4,

15 s puede significar 0, 1, 2, 3 o 4,

Hal puede significar F, Cl, Br o I,

y, si X = C

R¹ y R² también pueden significar juntos -(CH₂)₄- o

R² y R³ también pueden significar juntos -(CHR⁷-NR⁸-CHR⁹-CHR¹⁰)-,

20 y si Ar¹ significa piperazin-diilo, R⁶ también puede significar H o alquilo con 1-6 átomos de C,

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

25 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diaestereoisómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Son solvatos, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

30 Por derivados que pueden usarse farmacéuticamente se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención como también los llamados compuestos *prodrug* (profármacos). Por derivados *prodrug* se entienden compuestos de la fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se disocian rápidamente en el organismo para formar compuestos efectivos de acuerdo con la invención. A estos también pertenecen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

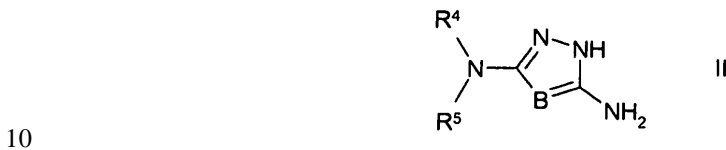
35 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o una persona, la cual se busca o se pretende por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad efectiva terapéuticamente" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de un mal, de un desorden o de efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, de un mal o de un desorden. La denominación "cantidad efectiva terapéuticamente" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

40

También es objeto de la invención la utilización de mezclas de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereómeros, por ejemplo en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Particularmente se prefieren mezclas de compuestos estereoisómeros.

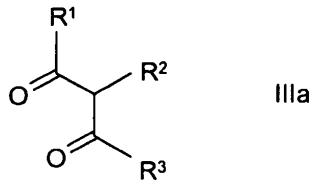
5 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, que se caracteriza porque

a) para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, donde X significa C, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R⁴, R⁵ y B tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1,

i) con un compuesto de la fórmula IIIa

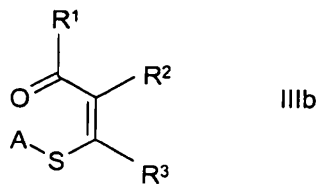


donde R¹ significa OA y

15 R² y R³ tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1,

o

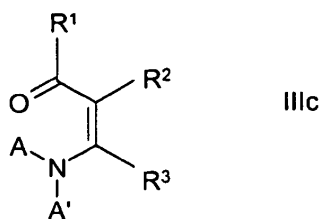
ii) con un compuesto de la fórmula IIIb



20 donde R¹, R² y R³ tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1, y A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

o

iii) con un compuesto de la fórmula IIIc



donde

R¹, además de los significados correspondientes en la reivindicación 1, también significa OA,

R² y R³ tienen los significados correspondientes en la reivindicación 1,

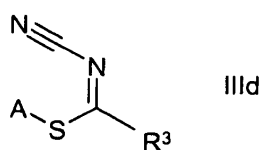
- 5 y A, A' significan, respectivamente de manera independiente entre sí, alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
o A y A' también pueden formar juntos una cadena de butileno o pentileno,

o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I,

donde X significa N y R¹ significa NH₂,

- 10 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IIIc



donde R³ tiene el significado correspondiente en la reivindicación 1, y A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

o

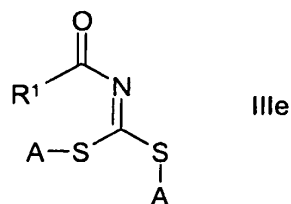
c) para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, donde

- 15 X significa N,

R¹ significa H, A, -(CH₂)_m-Ar o -(CH₂)_m-Het²,

R³ significa -S-A,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IIIc



- 20 donde

R¹ significa H, A, -(CH₂)_m-Ar o -(CH₂)_m-Het²

y A significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

y/o porque en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 uno o varios residuo(s) R¹, R² y/o R³ se convierte(n) en uno o varios residuos R¹, R² y/o R³, por ejemplo

i) convirtiendo, por ejemplo, un grupo alquilsulfanilo en una amina,

5 ii) hidrolizando un éster en ácido, reduciendo hasta aldehído o alcohol,

iii) reduciendo un nitrilo hasta aldehído o amina,

y/o

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

10 Previamente y a continuación, los residuos R¹, R², R³, R⁴, B y X tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique algo diferente.

15 A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa muy particularmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo. A también significa cicloalquilo.

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

20 Alquileno es preferentemente no ramificado y significa preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno.

R¹ significa preferentemente A, OH, NH₂, -(CH₂)_m-Ar', como por ejemplo fenilo sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, OA, A o COOA, o -(CH₂)_m-Het², como por ejemplo tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo o piridilo.

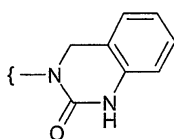
25 Si X significa C, entonces R¹ significa preferentemente A, OH, -(CH₂)_m-Ar', como, por ejemplo, fenilo sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, OA, A o COOA, o -(CH₂)_m-Het², como por ejemplo tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo o piridilo.

Si X significa N, entonces R¹ significa preferentemente NH₂.

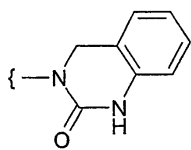
30 Si X significa C, entonces R² significa preferentemente H, CN, (CH₂)_oAr", (CH₂)_oCOOA o SO₂A, en cuyo caso Ar" significa preferentemente fenilo sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal o OA; o significa preferentemente 0 o 1.

35 R³ significa preferentemente H, A, -S-A, fenilo, NH-bencilo, -(CH₂)_p-Het, NH-(CH₂)_p-Het, NA₂, NH-alquilen-NA₂ o NA-alquilen-NA₂, en cuyo caso Het significa preferentemente un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o de O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, NHA, NA₂, COOA, bencilo, -(CH₂)_t-OH o -(CH₂)_p-Het¹;

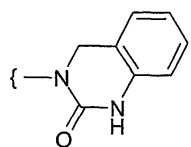
en este contexto, Het¹ significa preferentemente un heterociclo mononuclear, no sustituido, saturado o aromático, con 1 a 2 átomos de N y/o O, o



Het¹ significa principalmente morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, piridilo, furilo, tienilo o



Het¹ significa principalmente morfolinilo, pirrolidinilo, piridilo, o

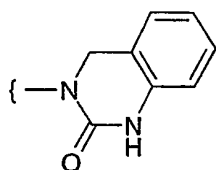


- 5 Ar significa preferentemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH o -OCH₂-COOH, naftilo o bifenilo.

- 10 Aril significa, por ejemplo, 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-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, más preferible 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, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- 20 Het significa preferentemente un heterociclo mono- o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, NHA, NA₂, OA, COOA, CN, -(CH₂)_p-Ar, -(CH₂)_i-OH, -(CH₂)_p-Het¹ u oxígeno de carbonilo (=O).

- 25 Het significa, particularmente preferible, un heterociclo mononuclear, saturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar insustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, NHA, NA₂, COOA, bencilo, -(CH₂)_i-OH o -(CH₂)_p-Het¹; en cuyo caso Het¹ significa preferentemente un heterociclo no sustituido, mononuclear, saturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N y/o O, o

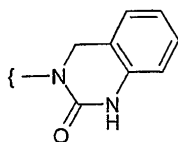


- 30 Independientemente de otras sustituciones, Het no sustituido significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente.

Het también puede significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro- benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

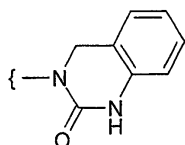
En otra forma de realización Het significa particularmente preferible piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piridilo o furilo, que están sin sustituir o que pueden estar sustituidos una, dos o tres veces por Hal, A, NHA, NA₂, COOA, bencilo, -(CH₂)_t-OH o -(CH₂)_p-Het¹, en cuyo caso Het¹ significa preferentemente morfolinilo, pirrolidinilo, piridilo o



Independientemente de otras sustituciones, Het¹ no sustituido significa, por ejemplo, 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 preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilino, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente.

Het¹ también puede entonces significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo o



Independientemente de otras sustituciones por A, Het² no sustituido significa, por ejemplo, 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 preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-

o 7-indolilo, 4- o 5-isindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Het² significa preferentemente un heterociclo mononuclear aromático, no sustituido, con 1-2 átomos de N, O y/o S.

Independientemente de otras sustituciones por A, Het³ no sustituido significa, por ejemplo, 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 preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

Het³ también puede significar entonces, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo.

Het⁴ significa preferentemente un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, CONH₂, CONHA, CONA₂ o Ar², en cuyo caso Ar² significa preferentemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A.

Het⁴ significa particularmente preferible piridilo no sustituido o sustituido una vez por CONHA, A y/o Ar², benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, piperazina, tiazol o imidazol, en cuyo caso Ar² significa preferentemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A.

En el significado de Ar¹ significa piperazin-diilo, preferentemente piperazin-1,4-diilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferible F o Cl.

Para toda la fórmula I es válido que todos los residuos que tienen ocurrencia más de una vez pueden ser iguales o diferentes; es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y presentarse por lo tanto en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

Por lo demás, los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación pueden prepararse según métodos conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, por cierto, en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso puede hacerse uso de variantes conocidas, aquí no mencionadas en detalle.

Las sustancias de partida, si se desea, también pueden formarse in situ, de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente para formar los compuestos de la fórmula I.

Pueden obtenerse preferentemente compuestos de la fórmula I, donde X significa C, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula IIIa, IIIb o IIIc.

Los compuestos de la fórmula II son nuevos, los de la fórmula IIIa, IIIb y IIIc por lo regular son conocidos.

La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base orgánica como trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina. El tiempo de reacción, según las condiciones de reacción aplicadas, se encuentra entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente 0 °C y 180 °C, normalmente entre 25 °C y 160 °C, particularmente preferible entre 60 y 160 °C.

5 Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloretileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados.

15 Los compuestos de la fórmula I, donde X significa N y R¹ significa NH₂, pueden obtenerse además preferentemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula IIIc. Los compuestos de la fórmula IIIc regularmente son conocidos. La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte y en condiciones como se indican arriba.

Compuestos de la fórmula I, donde

20 X significa N,

R¹ significa H, A, -(CH₂)_m-Ar o -(CH₂)_m-Het²,

R³ significa -S-A, pueden obtenerse además preferentemente, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula IIIe. Los compuestos de la fórmula IIIe por lo regular son conocidos. La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte y en condiciones como se indican arriba.

25 Además es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo uno o varios residuos R¹, R² o R³ en uno o varios residuos R¹, R² o R³, por ejemplo

a) convirtiendo un grupo alquilsulfanilo en una amina,

b) reduciendo grupos nitro, por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel Raney o carbón/Pd, en un solvente inerte como metanol o etanol, hasta grupos amino,

30 b) convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxilo,

c) convirtiendo un grupo amino mediante aminación reductiva en una amina alquilada y/o

d) esterificando grupos carboxilo mediante reacción con alcoholes.

35 La conversión de un grupo alquilsulfanilo en una amina mediante reacción del compuesto de alquilsulfanilo con la amina correspondiente en un solvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre alrededor de 0°C y 180°C, normalmente entre 25°C y 160°C, particularmente preferible entre 60 y 160°C.

Además, los grupos amino pueden acilarse de manera usual con un cloruro ácido o un anhídrido ácido o alquilarse con haluro de alquilo sustituido o no sustituido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre - 60 y + 30°C.

40 En caso de desearse un grupo amino y/o hidroxilo funcionalmente convertido puede liberarse en un compuesto de la fórmula I mediante solvólisis o hidrogenólisis según métodos usuales. Esto puede efectuarse, por ejemplo, con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 y 100°C.

45 La reducción de un éster hasta aldehído o hasta alcohol, o la reducción de un nitrilo hasta aldehído o amina se efectúa según métodos que son conocidos para el experto en la materia y se describen en obras estándares de la química orgánica.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticas que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas según procedimientos conocidos en la especialidad. Formas salinas farmacéuticas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se preparan en gran parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada hasta obtener la sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 también se cuentan entre ellas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente entre las sales de adición de ácido aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfonato de 2-hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de metano, benzoato de metilo, monohidrofosfato, sulfonato de 2-naftalina, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

Además, entre las sales de base de los compuestos de la invención se cuentan las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo que sin embargo no debe representar restricción alguna. Entre las sales mencionadas se prefieren de amonio, las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino-térreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también las aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, clorprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar restricción alguna.

Compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, pueden cuaternizarse con agentes como haluros de alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metil-, etil-, isopropil- y terc.-butilcloruro, -bromuro y -yoduro; dialquil(de C₁-C₄)sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; alquil(de C₁₀-C₁₈)haluros, por ejemplo decil-, dodecil-, lauril-, miristil- y estearilcloruro, -bromuro y -yoduro; así como aril-alquil(de C₁-C₄)haluros, por ejemplo bencilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

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

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de una manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención las sales corresponden de otra manera a sus formas ácidas libres respectivas.

Como se mencionaron, las sales de adición de base de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, aceptables farmacéuticamente, se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalino-térreos

o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada produciéndose la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención las sales corresponden de otra manera a sus formas ácidas libres.

10 Si un compuesto de la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables farmacéuticamente, entonces la invención también comprende sales múltiples. Entre las típicas formas salinas múltiples se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, lo cual no debe representar restricción alguna.

15 Teniendo en cuenta lo dicho con anterioridad, se ve que por la expresión "sal farmacéutica" en el presente concepto ha de entenderse un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, principalmente en el caso cuando esta forma salina confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo o alguna otra forma salina del principio activo que se haya usado antes. La forma salina farmacéutica del principio activo también puede conferir a este principio activo incluso una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía e incluso la farmacodinámica de este principio activo puede influir positivamente respecto de su efectividad terapéutica en el cuerpo.

20 Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos y/o adyuvantes.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad así puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una parte fraccionaria de las mismas de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas puede prepararse mediante uno de los métodos conocidos de manera general en el campo especializado farmacéutico.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administrarse a través de una vía adecuada cualquiera como, por ejemplo, vía oral (incluso bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse de acuerdo con todos los métodos conocidos en el campo especializado farmacéutico, poniendo en contacto, por ejemplo, el principio activo respectivamente con el vehículo o los vehículos o adyuvante(s).

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

45 De esta manera, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o cápsula, los componentes de principio activo se combinan con un vehículo inerte, farmacéutico, no tóxico, oral, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presentes un saborizante, un agente conservante, un agente para dispersión y colorante.

50 Las cápsulas se preparan preparando una mezcla de polvo tal como se describió arriba y con esta se envasan vainas de gelatina moldeadas. A la mezcla de polvo, antes del procedimiento de envasado, pueden adicionarse lubricantes y agentes de deslizamiento, como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. También puede adicionarse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de las cápsulas.

Además, si se desea o si es imprescindible, también pueden incorporarse a la mezcla agentes adecuados aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidones, gelatinas, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. A los lubricantes usados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. A los agentes desintegrantes pertenecen, son restringir a éstos, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o prensando en seco una mezcla de polvo, adicionando un lubricante y un agente de desintegración y comprimiendo todo en tabletas. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un agente de dilución o una base, tal como se describe arriba, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo parafina, un acelerante de re-absorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de un sellamiento de celulosa o poliméricos o prensa a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, el polvo puede pasarse por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos de formas heterogéneas que se quiebran para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con vehículo inerte que fluye libremente y luego, sin realizar los pasos de granulación o de prensado en seco, comprimirse directamente para formar tabletas. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que se compone de un sellamiento de goma laca, de una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes a fin de poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Líquidos orales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal modo que una porción dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se adicionan solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes conservantes, aditivos de sabor, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Opcionalmente, las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se prorrogue o se retrase la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera, etc.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de alimentación de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Pueden formarse liposomas de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de medicamentos direccionados a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol, polihidroxietilaspártamida fenol o poli(óxido de etileno) polilisina, substituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos se acoplan a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica, tales como parches autónomos para un contacto cercano, duradero con la epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se escribe de manera general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica, tales como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de ungüentos o cremas tópicas. En el caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o con una base miscible con agua. De manera

alternativa, el principio activo puede formularse para formar una crema con una base de crema aceite en agua o una base de agua en aceite.

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

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

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

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula que está, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y modo en que se absorbe el tabaco rapé; es decir, mediante inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente sostenido cerca a la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrarse como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo
15 comprenden soluciones de principio activo en agua o en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse mediante diferentes tipos de dosificadores que están bajo presión que tienen aerosoles, nebulizadores o insufladores.

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

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen inyecciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, regulador (amortiguador), bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles, acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones
25 pueden administrarse en recipientes de dosis individuales o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y almacenarse en estado seco por congelamiento (liofilizado), de tal modo que inmediatamente antes del consumo solo se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección. Las soluciones inyectables y suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

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

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluso, por ejemplo, de la edad y peso del animal, del estado patológico exacto, de la necesidad
35 de tratamiento, así como de su grado de severidad, de la naturaleza de la formulación y de la vía de administración, y en últimas es establecida por el médico o veterinario tratante. Aunque una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típico en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero
40 adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día estaría habitualmente entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede darse como dosis individual por día o más usualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis), de tal modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se como fracción de la cantidad efectiva del compuesto de la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones
45 similares para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.

Además son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluso sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo de medicamento.

También es objeto de la invención un kit que se compone de paquetes separados de

50 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes adecuados como cajetillas o cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disueltas o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

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

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinomas del cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma de faringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas preferidas de cáncer con leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. También está comprendida la utilización de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que interviene la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo en la que interviene la angiogénesis es una enfermedad ocular como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración de la mácula inducida por la edad y similares. La utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también cae dentro del alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retardada, y similares. También está comprendida la utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por la tirosinquinasa o de un mal inducido por la tirosinquinasa en el caso de un mamífero, en cuyo caso por este método se administra a un mamífero enfermo que requiere de un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La cantidad terapéuticamente efectiva depende de la enfermedad respectiva y puede determinarse por parte del experto en la materia sin gran esfuerzo. La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina. Los métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares, como la retinopatía diabética y la degeneración de la mácula inducidas por la edad también son un componente de la invención. La utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y tipos tardíos de reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteo-patologías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, también cae en el alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o males inducidos por la tirosinquinasa" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosinquinasas. Las tirosinquinasas intervienen directa o indirectamente en las vías de transducción de señal de diversas actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración, así como diferenciación. Entre las enfermedades que se asocian con la actividad de la tirosinquinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración de la mácula condicionada por la edad, y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer. Los presentes compuestos inhiben la angiogénesis tumoral e influyen el crecimiento de tumores (J. Rak et al. Cancer Research, 55:4575-4580, 1995). Las propiedades inhibitoras de los presentes compuestos de la fórmula I también son adecuadas para el tratamiento de determinadas formas de ceguera que están relacionadas con la neovascularización de retina. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 son adecuados para el tratamiento de determinadas osteo-patologías, tales como osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, que también se conoce bajo la denominación de osteomalacia oncogénica (Hasegawa et al., Skeletal Radiol. 28, páginas 41-45, 1999; Gerber et al., Nature Medicine, volumen 5, No. 6, páginas 623-628, Junio 1999). Puesto que el VEGF promueve directamente osteo-reabsorción osteoclástica mediante KDR/Flk-1 expresados en osteoclastas maduras (FEBS Let. 473:161-164 (2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), los presentes compuestos también son adecuados para el tratamiento y la prevención de males que están relacionados con la reabsorción ósea, tales como osteoporosis y enfermedad de Paget. Los compuestos también pueden usarse para la reducción o prevención

de daños tisulares que ocurren después de eventos isquémicos cerebrales, tales como apoplejía, reduciendo edema cerebral, daño tisular y lesiones de reperfusión condicionadas por isquemia (Drug News Perspect 11:265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104:1613-1620 (1999)).

5 Como se explica, las vías de señal son relevantes para diferentes patologías. Por consiguiente, los compuestos de la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de desórdenes que son dependientes de dichas vías de señalización, interactuando con una o varias de dichas vías de señalización.

Los compuestos de la invención son preferiblemente moduladores de la quinasa y más preferiblemente inhibidores de la quinasa. Según la invención, las quinasas comprenden, aunque no se restringe a, una o varias Tie quinasas, una o varias VEGFR-quinasas, una o más PDGFR-quinasas, p38-quinasa y/o SAPK2alfa.

10 De esta manera, es objeto de la invención la utilización de compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1 así como de sus solvatos y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

15 El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza, del cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de los pulmones.

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

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

Además, es objeto de la invención la utilización de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de una enfermedad en la que interviene la angiogénesis.

25 La enfermedad es preferentemente una enfermedad ocular.

Además, es objeto de la invención la utilización para el tratamiento de la vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración de la mácula condicionada por la edad y/o enfermedades inflamatorias.

La enfermedad inflamatoria se selecciona preferentemente del grupo de artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad.

30 Además, es objeto de la invención la utilización de los compuestos de la invención para el tratamiento de osteopatologías, en cuyo caso la osteopatología proviene del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 también pueden administrarse conjuntamente con otros productos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan debido a su respectiva idoneidad para el mal tratado. De esta manera, en el caso de males óseos fueron ventajosas las combinaciones que contienen bisfosfonatos que actúan de manera anti-reabsortiva, como alendronato y risedronato, bloqueadores de integrina (tal como se definen adicionalmente abajo), como $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -antagonistas, estrógenos conjugados usados en el caso de terapia hormonal, tal como Prempro®, Premarin® y Endometrion®; moduladores selectivos de receptor de estrógeno (SERMs) como Raloxifen, Droloxifen, CP-336,156 (Pfizer) y Lasofoxifen, inhibidores de Kathepsin-K e inhibidores de bombas de protones-ATP. Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes anticáncer conocidos. Entre estos agentes anticáncer conocidos se cuentan los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoida, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de tranferasa de prenil-proteína, inhibidores de reductasa-HMG-CoA, inhibidores de proteasa-HIV, inhibidores de transcriptasa inversa así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados principalmente para la aplicación conjunta con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia han sido descritos por los expertos (véase WO 00/61186).

45 "Moduladores de receptor de estrógeno" se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace del estrógeno al receptor, o lo inhiben, de hecho independientemente de cómo esto ocurre. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se cuentan, por ejemplo, tamoxifen, raloxifen, idoxifen, LY353381, LY 117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoat, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual no debe representar restricción alguna. "Moduladores de receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de andrógenos al receptor o lo inhiben, de hecho independientemente de cómo esto ocurre. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se

cuentan, por ejemplo finasterid y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamid, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que obstaculizan el enlace a retinoides al receptor o lo inhiben, de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre estos moduladores de receptor de retinoide se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluormetilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Citotóxicos" hacen referencia a compuestos que conducen a la muerte celular en primer lugar por la acción directa sobre la función celular o inhiben la miosis celular o la obstaculizan; entre ellos están agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromdulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, improsulfan-tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-amindiclor(2-metilpiridin)platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(clor)platin(II)]-tetracoloro, diarizidinilsperrina, arsenitrióxido, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafid, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafid, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual no debe representar restricción alguna. Entre los inhibidores de microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, vindesinsulfato, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulin, auristatina, cematotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidencartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluor-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, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposida, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (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-hexohidrofuro (3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(Dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7hindenol[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexat, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabinocofosfato, fosteabin-hidrato de sodio, raltitrexed, paltitrexid, emitetur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabin, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluormetilen-2'-desoxiciditidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorfenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, 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, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxan, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidtiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también comprenden otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento como los ya descritos bajo "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumor, como p53, que pueden suministrarse por medio de transferencia recombinante de genes, mediada por virus (véase por ejemplo la patente de los Estados Unidos No. 6.069,134).

Además, es objeto de la invención la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad se distingue por angiogénesis perturbada. La enfermedad es preferentemente patología de cáncer. La angiogénesis alterada resulta preferentemente de una actividad de VEGFR-1, VEGFR-2 y/o VEGFR-3 alterada.

Por lo tanto, particularmente también se prefiere la utilización de los compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de VEGFR-2.

ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, descritos en los ejemplos, se verificaron según los ensayos descritos y se encontró que tienen un efecto inhibitor de la quinasa. Otros ensayos son conocidos de la literatura y podrían realizarse fácilmente por parte del experto en la materia (véase por ejemplo Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538-549).

En general, los compuestos según la invención han de considerarse como moduladores adecuados de la quinasa y particularmente como inhibidores de la quinasa adecuados según la invención, cuando muestran un efecto o una actividad sobre una o varias quinasas que preferiblemente, determinada como valor IC_{50} , se encuentra en el rango de 100 mmol o menos, preferible 10 mmol o menos, más preferible en el rango de 3 mmol o menos, aún más preferible en el rango de 1 mmol o menos y lo más preferible en el rango nanomolar. Para la utilización de la invención, los inhibidores de la quinasa, como se definen previamente/posteriormente, que muestran una actividad determinada como valor IC_{50} , sobre una o varias quinasas Raf, se encuentran particularmente preferible en el rango de 0,5 mmol o menos y particularmente en el rango de 0,1 mmol o menos. En muchos casos es ventajoso un valor de IC_{50} en el extremo inferior de los rangos indicados, y en algunos casos es muy deseable que el valor de IC_{50} sea tan pequeño como sea posible o que los valores de IC_{50} sean tan pequeños como sea posible, pero habitualmente los valores de IC_{50} , que se encuentran entre los límites superiores indicados previamente y un límite inferior en el rango de 0,0001 mmol, 0,001 mmol, 0,01 mmol o incluso más de 0,1 mmol son suficientes para que muestren la actividad farmacéutica deseada. Las actividades medidas pueden, sin embargo, oscilar según el sistema de prueba o ensayo correspondiente seleccionado.

De manera alternativa, la actividad biológica ventajosa del compuesto de la invención puede demostrarse en ensayos in vitro tales como ensayos de proliferación in vitro o en ensayos de crecimiento in vitro. Ensayos in vitro adecuados son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo de la bibliografía aquí citada y de las fuentes de referencia citadas en la bibliografía, o pueden realizarse tal como se describe a continuación o pueden desarrollarse y/o realizarse de manera análoga a los mismos.

Como ejemplo de un ensayo de crecimiento in vitro pueden usarse líneas de células tumorales humanas, por ejemplo HCT116, DLD-1 o MiaPaCa, que contiene genes K-ras mutados, en ensayos estándares de proliferación, por ejemplo para el crecimiento dependiente de anclamiento sobre plástico o el crecimiento independiente de anclamiento en agar suave. Las líneas de células tumorales humanas pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo de ATCC (Rockville, MD), y pueden cultivarse según métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo en RPMI con 10 % de suero bovino fetal desactivado al calor y 200 mM de glutamina. Los medios de cultivo celulares, suero bovino fetal y adyuvantes están disponibles comercialmente, por ejemplo de Invitrogen/Gibco/BRL (Karlsruhe, RFA) y/o QRH Biosciences (Lenexa, KS). En un ensayo de proliferación estándar para el crecimiento dependiente de anclamiento pueden inocularse 3×10^3 células en placas de cultivo tisular con 96 cavidades y pueden adherirse, por ejemplo durante una noche a 37 °C en una incubadora en CO_2 al 5%. Los compuestos pueden titularse en medios en series de dilución y adicionarse a los cultivos celulares en 96 cavidades. Las células pueden hacerse crecer, por ejemplo 1 a 5 días, habitualmente con alimentación de medios que contienen compuesto fresco en cerca de la mitad de la duración del lapso de tiempo de crecimiento, por ejemplo en el día 3, si pueden hacerse crecer las células por 5 días. La proliferación puede monitorearse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, como mediante la medición de la actividad metabólica, por ejemplo con un ensayo colorimétrico XXT estándar (Boehringer, Mannheim), medida por un aparato lector de placas ELISA estándar a un OD 490/560, midiendo la incorporación de 3H -timidina al ADN después de cultivo de 8 horas con 1 μ Ci 3H -timidina, cosechando las células sobre colchas de fibras de vidrios utilizando un dispositivo cosechador de células y midiendo la incorporación de 3H -timidina mediante conteo de centelleo fluido o mediante técnicas de coloración, como coloración de cristal violeta. Otros sistemas celulares de ensayo adecuados son conocidos en el estado de la técnica.

De manera alternativa, para el crecimiento celular independiente de anclaje, se extienden sobre la placa 1×10^3 a 3×10^3 células en agarosa Seaplaque al 0,4% en medios completos de RPMI, en cuyo caso se recubre una capa de fondo que contiene solo 0,64 % de agar en medios completos de RPMI, por ejemplo en placas de cultivo tisular con 24 cavidades. Medios completos más series de dilución de compuestos pueden adicionarse a las cavidades y, por ejemplo, incubarse a 37 °C en una incubadora en CO_2 al 5%, durante un lapso de tiempo suficiente, por ejemplo 10-14 días, preferiblemente alimentando repetidamente de medios frescos que contienen el compuesto, a distancias de 3-4 días. La formación de colonias y la masa celular total pueden monitorearse, el tamaño de colonia promedio y el número de las colonias pueden cuantificarse según métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo utilizando tecnología de "Image Capture" y software de análisis de imagen. La tecnología de "Image Capture" y el software de análisis de imagen, tales como Image Pro Plus o media Cybernetics.

Ensayo de la quinasa receptora de VEGF

La actividad de quinasa receptora de VEGF se determina por incorporación de fosfato marcado radioactivamente en sustrato de ácido poliglutamínico / tirosina 4:1 (pEY). El producto pEY fosforilado se fija a una membrana de filtro y la incorporación del fosfato marcado radioactivamente se determina cuantitativamente mediante conteo de centelleo.

MATERIALES

Quinasa receptora de VEGF

- 5 Los dominios de tirosinquinasa intracelular del KDR humano (Terman, B. I. et al. Oncogene (1991) volumen 6, páginas 1677-1683.) y Flt-1 (Shibuya, M. et al. Oncogene (1990) volumen 5, páginas 519-524) se clonaron como proteínas de fusión génica glutationa-S-transferasa (GST). Esto ocurrió clonando los dominios de citoplasma de la quinasa KDR como fusión en marco de lectura en el extremo carboxilo del gen GST. Las proteínas de fusión – dominios de la quinasa GST recombinantes se expresaron en células de insecto Spodoptera frugiperda (Sf21) (Invitrogen) utilizando un vector de expresión de baculovirus (pAcG2T, Farmingen).

Regulador de lisis

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

Regulador de lavado

Tris de 50 mM pH 7,4, NaCl de 0,5 M, DTT de 5 mM, EDTA de 1 mM, Triton X-100 al 0.05%, glicerina al 10%, leupeptina, pepstatina y aprotinina de a 10 mg/ml, así como fenilmetilsulfonilfluoruro de 1 mM.

- 15 Regulador de dialisis

Tris de 50 mM pH 7,4, NaCl de 0,5 M, DTT de 5 mM, EDTA de 1 mM, Triton X-100 al 0.05%, glicerina al 50%, leupeptina, pepstatina y aprotinina de a 10 mg/ml, así como denilmetilsulfonilfluoruro de 1 mM.

Regulador de reacción 10x

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

Regulador de dilución de enzima

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

Sustrato 10x

Poli(ácido glutámico /tirosina; 4:1) a 750 mg/ml (Sigma).

- 25 Solución de detención

Ácido tricloroacético al 30%, pirofosfato de sodio de 0,2 M (ambos de Fisher).

Solución de lavado

Ácido tricloroacético al 15%, pirofosfato de sodio de 0,2 M.

Placas de filtro

- 30 Millipore #MAFC NOB, placa de de fibra de vidrio de 96-pozo (cavidades) GF/C.

Método A – Purificación de proteína

1. Las células Sf21 se infectaron con virus recombinante a una m.o.i. (multiplicidad de infección) de 5 partículas de virus /célula y se cultivó por 48 horas a 27 °C.
2. Todos los pasos se realizaron a 4°C. Las células infectadas se cosecharon centrifugando a 1000xg y se lisaron por 30 minutos a 4°C con 1/10 de volumen de regulador y a continuación se centrifugó por 1 hora a 100.000xg. El sobrenadante se pasó luego por una columna de glutationa-sefarosa equilibrada con un regulador de lisis (Pharmacia) y se lavó a continuación con 5 volúmenes del mismo regulador y luego con 5 volúmenes de regulador de lavado. La proteína GST-KDR recombinante se eluyó con regulador de lavado/glutaciona de 10 mM reducida (Sigma) y se dializó frente al regulador de diálisis.
- 35

ES 2 373 661 T3

Método B – Ensayo de quinasa receptor de VEGF

1. Ensayo mezclando con 5 µl de inhibidor o control en 50% DMSO.
2. Mezclar con 35 ml de mezcla de reacción que contiene 5 ml de 10x de regulador de reacción, 5 ml de ATP de 25 mM /10 µCi [³³P]ATP (Amersham) y 5 ml de 10x sustrato.
- 5 3. Iniciar reacción adicionando 10 ml de KDR (25 nM) en regulador de dilución de enzima.
4. Remover e incubar por 15 minutos a temperatura ambiente.
5. Detener reacción adicionando 50 ml de solución de detención.
6. Incubar por 15 minutos a 4°C.
7. Transferir una alícuota de 90 µl a la placa de filtro.
- 10 8. Aspirar y lavar 3 veces con solución de lavado.
9. Adicionar 30 µl de coctel de centelleo, sellar la placa y contar en un contador de centelleo tipo Wallac Microbeta.

Ensayo de mitogénesis en células endoteliales de vena umbilical humana

- La expresión de receptores de VEGF que proporcionan las reacciones mitogénicas al factor de crecimiento está restringida en su mayor parte a células endoteliales vasculares. Células endoteliales de vena umbilical humana cultivadas (HUVECs) proliferan como reacción al tratamiento con VEGF y pueden usarse como sistema de ensayo para la determinación cuantitativa de los efectos de inhibidores de la quinasa de KDR sobre la estimulación del VEGF. En el ensayo descrito se tratan monocapas celulares de HUVECs en estado de reposo por 2 horas antes de la adición de VEGF o "basic fibroblast growth factor" (bFGF) con el vehículo o el compuesto de ensayo. La reacción mitogénica a VEGF o bFGF se determina mediante medición de la incorporación de [³H]timidina al ADN de la célula.

20 Materiales

HUVECs

HUVECs congelados profundamente, aislados de cultivo primario, se obtienen de Clonetics Corp. Las células se obtienen en medio de crecimiento endotelial (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) y se usan en los pasajes 3. - 7. Para ensayos mitogénicos.

25 Placas de cultivo

NUNCLON placas de cultivo tisular – poliestireno - 96-Pozo (cavidades) (NUNC #167008).

Medio de ensayo

Medio Eagle modificado según Dulbecco con 1 g/ml de glucosa (DMEM con bajo contenido de glucosa; Mediatech) más suero bovino fetal de 10% (v/v) (Clonetics).

30 Compuestos de ensayo

Con las soluciones patrón de trabajo de los compuestos de ensayo se realiza una dilución en serie con dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% hasta que sus concentraciones sean 400 veces más altas que la concentración final deseada. Las últimas diluciones (concentración 13) se preparan inmediatamente antes de adicionar a las células con el medio de ensayo.

35 10x Factores de crecimiento

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

10x [³H]-timidina

[Metil-³H]-timidina (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) se diluye con medio DMEM con bajo contenido de glucosa a 80mCi/ml.

Medio de cultivo de células

Hank's balanced salt solution (Mediatech) con 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (Boehringer-Mannheim).

Solución de lisis de célula

5 NaOH de 1 N, Na₂CO₃ al 2% (p/v).

Método 1

Monocapas de HUVEC mantenidas en EGM se cosechan mediante tratamiento de tripsina y sobre-inoculó a una densidad de 400 células por 100 ml de medio de ensayo por copita en placas de 96 pozos (cavidades). El crecimiento de las células se detuvo 24 horas a 37 °C en una atmósfera húmeda que contenía 5% de CO₂.

10 Método 2

El medio de detención de crecimiento se adiciona mediante 100 ml de medio de ensayo, que contiene, o bien el vehículo (0,25% [v/v] de DMSO), o bien la concentración final deseada del compuesto de ensayo. Todas las determinaciones se realizan en repetición triple. Las células se incuban entonces 2 horas a 37 °C en 5 % de CO₂, de modo que los compuestos de prueba puedan penetrar las células.

15 Método 3

Después de pre-tratamiento de 2 horas, las células se estimulan adicionando 10 ml de medio de ensayo, solución de VEGF 10x o solución bFGF 10x por copita. Las células se incuban a 37°C / 5% de CO₂.

Método 4

Después de 24 horas en presencia de los factores de crecimiento se mezcla con [³H]-timidina 10x (10 ml/pozo).

20 Método 5

Tres días después de mezclar con [³H]-timidina, el medio se remueve succionando y las células se lavan dos veces con medio de lavado de células (400 ml/ pozo, a continuación 200 ml/pozo). Las células lavadas, adherentes, se solubilizan luego adicionando solución de lisis celular (100 ml/pozo) y calentando por 30-minutos a 37°C. Los lisados de células se transfieren a tubos de centelleo de 7 ml hechos de vidrio que contienen 150 µl de agua. Se mezcla con el coctel de centelleo (5 ml/tubo), y la radiactividad asociada con las células se determina por espectroscopia de centelleo en líquido. Según estos ensayos los compuestos de la fórmula I representan inhibidores de VEGF y son adecuados, por lo tanto, para la inhibición de la angiogénesis, como en el caso del tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo retinopatía diabética, y para el tratamiento de carcinomas, por ejemplo de tumores sólidos. Los presentes compuestos inhiben la mitogénesis estimulada por VEGF de células endoteliales vasculares humanas cultivadas con valores HK₅₀ de 0,01-5,0 mM. Estos compuestos también son selectivos en comparación con las tirosinquinazas relacionadas (por ejemplo, FGFR1 y la familia Src; sobre la relación entre quinazas Src y quinazas VEGFR, véase Eliceiri et al., Molecular Cell, volumen 4, páginas 915-924, diciembre 1999).

35 Las pruebas TIE-2 pueden realizarse, por ejemplo, de manera análoga a los métodos indicados en la WO 02/44156. El ensayo determina la actividad inhibidora de las sustancias a ensayarse en la fosforilación del sustrato Poli(Glu, Tyr) por la quinasa Tie-2 en presencia von de ³³P-ATP radioactivo. El sustrato fosforilado se enlaza a la superficie de una placa de microtítulo "flashplate" durante el tiempo de incubación. Después de retirar la mezcla de reacción se lava varias veces y a continuación se mide la radioactividad sobre la superficie de la placa de microtítulo. Un efecto inhibidor de las sustancias a medir tiene como consecuencia una actividad más baja en comparación una reacción enzimática no alterada.

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

45 Espectroscopia de masas (MS): El (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment o bombardeo de átomos rápidos) (M+H)⁺

ESI (Electrospray ionization o ionización por electroaspersión) (M+H)⁺

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

5 Condiciones para la determinación de valore R_f mediante HPLC:

Instrumento: HP Series 1100 con Agilent 1100 Diode Array Detector (detector de arreglo de diodos) (220 nm);

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e, 50-4,6 mm;

Rata de flujo: 2,4 mL/min;

Proporción de solventes al inicio:

10 Solvente (LM) A (agua + 0,01 % TFA): 80 %

Solvente B (acetonitrilo + 0,01 % TFA): 20 %

Tabla de tiempo

15

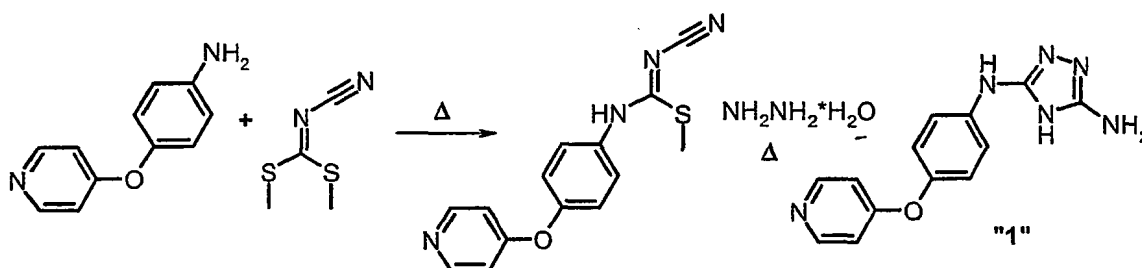
| Tiempo [min] | LM A | LM B |
|--------------|------|------|
| 0 | 80 | 20 |
| 2,8 | 0 | 100 |
| 3,3 | 0 | 100 |
| 3,4 | 80 | 20 |
| 3,6 | 80 | 20 |

Ejemplos para la preparación de compuestos de partida de la fórmula 1-1

Ejemplo 1

Preparación de N-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina ("1")

20



25 4-(Piridin-4-iloxi)-fenilamina (9.80 g, 52.6 mmol) se disuelve en etanol (250 mL), se adiciona dimetil-[N-cianoditioiminocarbonato] (7.75 g, 52.6mmol) y se revuelve por 2 días bajo reflujo. Los componentes volátiles se retiran completamente al vacío, el residuo se incorpora nuevamente a etanol (250 mL), se adiciona hidrato de hidracina (50 mL) y se calienta por 2 h bajo reflujo. El producto precipitado después de enfriar se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 10.6 g (3.95 mmol, 75 %) "1", [M+H]⁺ 269, R_f 0,573 min.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

N-{4-[2-(N-Metilamino-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenil}-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, $[M+H]^+$ 326, R_f 0,884 min;

N-{3-[2-(N-Metilamino-carbonil)-piridin-4-iloxi]-fenil}-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, R_f 1,058 min;

N-[4-(Piridin-4-iloxi)-fenilmetil]-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, $[M+H]^+$ 283, R_f 0,510 min;

5 N-(5-Metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, $[M+H]^+$ 271, R_f 1,169 min;

N-(2-Fenil-tiazol-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, $[M+H]^+$ 273, R_f 1,168 min;

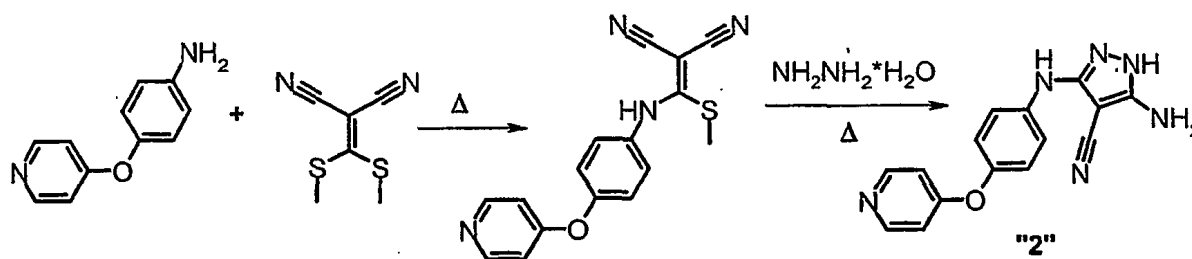
N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, R_f 0,462 min;

N-[4-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-iloxi)-fenil]-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, $[M+H]^+$ 326, R_f 1,310 min;

N-[4-(Piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-4H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina.

10 Ejemplo 2

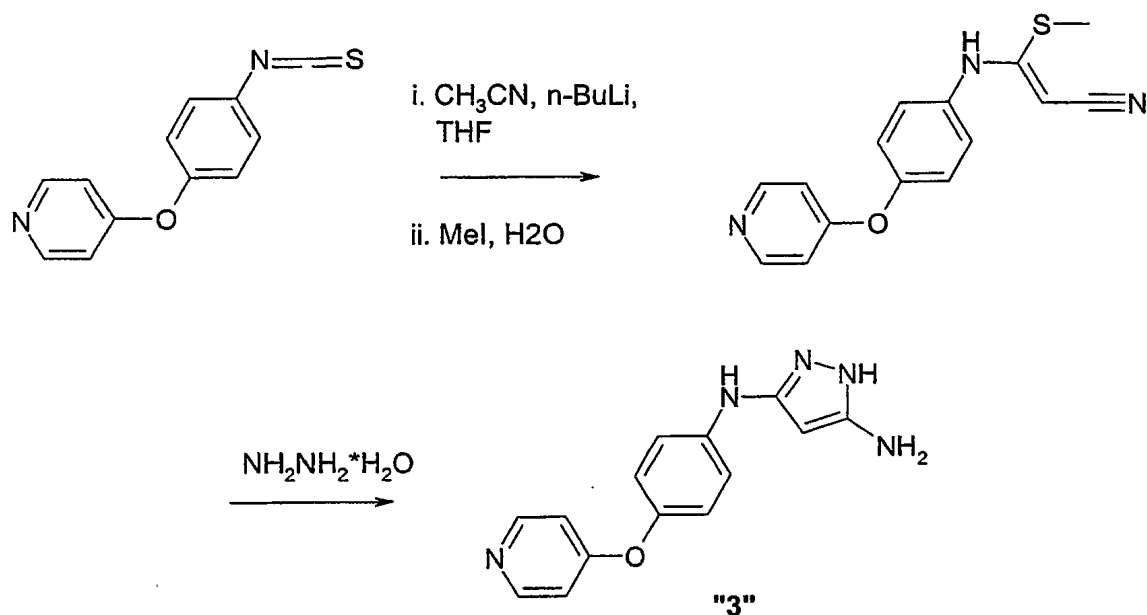
Preparación de 5-amino-3-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo ("2")



15 De manera análoga al ejemplo 1, 4-(piridin-4-iloxi)-fenilamina (10.2 g, 54.7 mmol) se hace reaccionar primero con 3,3-bis(metiltio)-2-cianoarilonitrilo (9.33 g, 54.7 mmol) y luego con hidrato de hidracina (50 mL). El producto precipitado después de enfriar se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 13.6 g (46.5 mmol, 85 %) de una sustancia ligeramente marrón ("2"), R_f 0,607 min;

Ejemplo 3

Preparación de N*3*-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-1H-pirazol-3,5-diamina ("3")

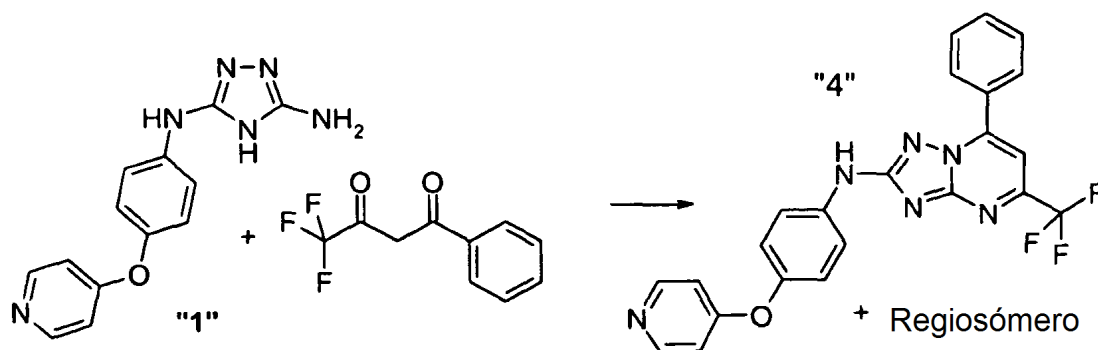


- 5 Acetonitrilo (0.79 mL, 15.0 mmol) en THF (tr., 20 mL) se enfría a -78°C , se adiciona lentamente a gotas solución de n-BuLi en hexano (2.36 M, 5.10 mL, 12.0 mmol) y se revuelve por 30 min a la misma temperatura. El isotiocianato (0.50 g, 2.19 mmol, disuelto en THF, 8 mL) se adiciona a -78°C , en cuyo caso se forma un sólido que ta mpoco se disuelve al calentar a 0°C . Se adiciona acetato de etilo y se lava la fase orgánica 3x con agua. La fase acuosa se mezcla con CH_3l (0.29 mL, 2.5 mmol) y se revuelve por 5 h a RT. La solución se extrae 2x con acetato de etilo, se seca y se retira el solvente. Se obtiene "3" como sólido incoloro (0.34 g, 1.2 mol, 55 %), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268, R_f 0,544 min.

Ejemplos para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1

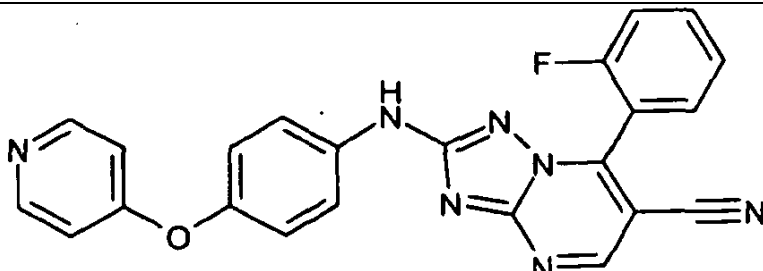
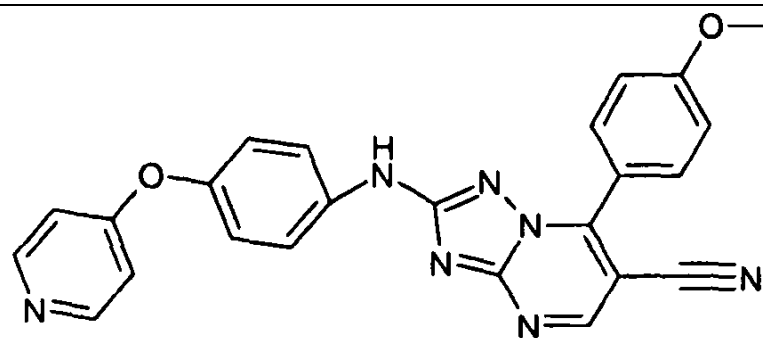
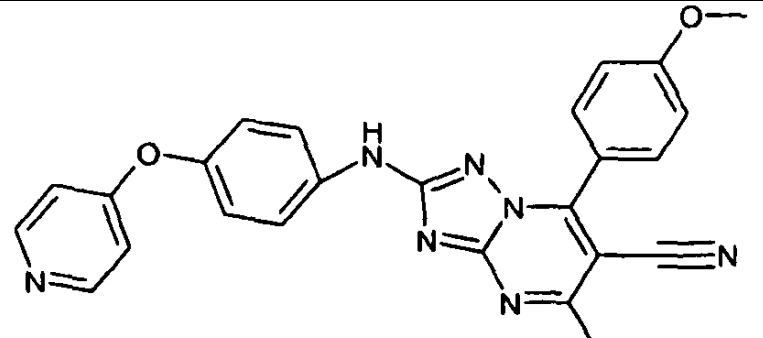
Ejemplo 4 (ejemplo de comparación)

- 10 Preparación de (7-fenil-5-trifluormetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-amina ("4")



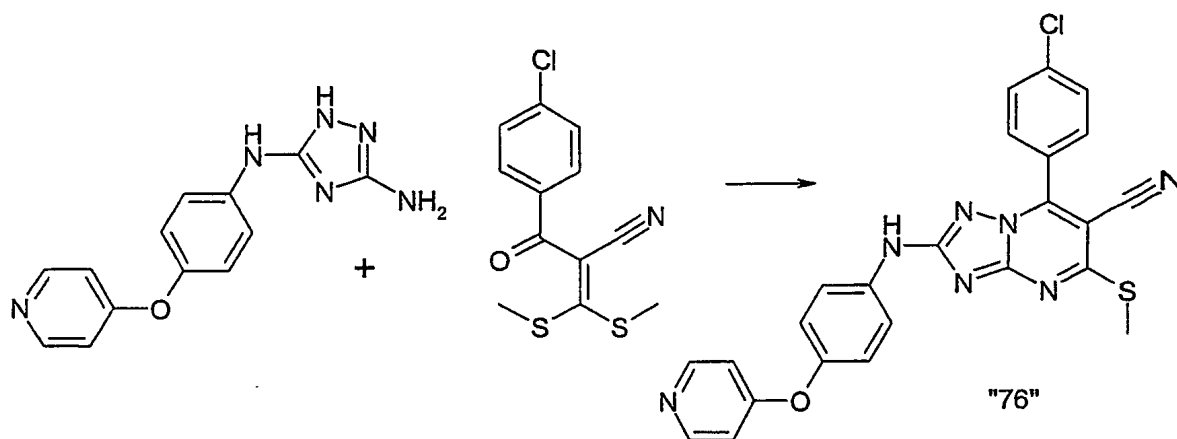
- 15 Se calientan "1" (100 mg, 0.37 mol) y 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butandiona (81 mg, 0.37 mmol) se calientan en ácido acético (2 mL) por 18 h en un recipiente cerrado a 100°C . A la solución enfriada se adiciona acetato de etilo y éter de petróleo y se filtra el precipitado que se forma, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 121 mg de "4" * 0,6 acetato (0.25 mmol, 68 %) como sólido incoloro; $(\text{M}+\text{H})^+$ 449.

De manera análoga se obtienen los compuestos a continuación:

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ |
|-----|---|--------------------|
| 28a |  | 424 |
| 28b |  | 436 |
| 28c |  | 450 |

Ejemplo 5

Preparación de 7-(4-cloro-fenil)-5-metilsulfanil-2-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo ("76")

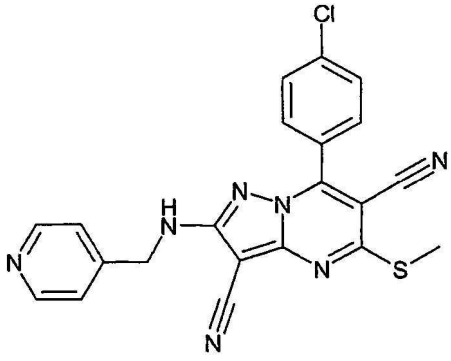
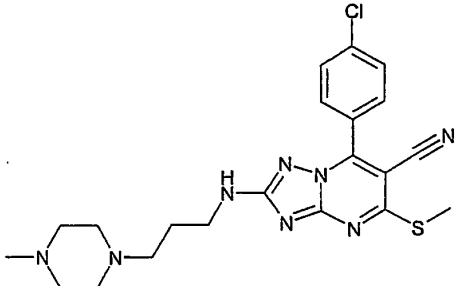
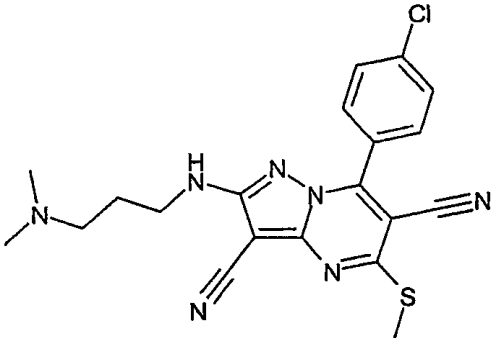
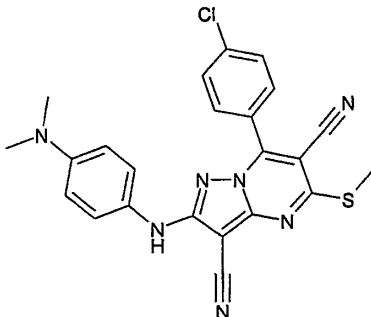


5

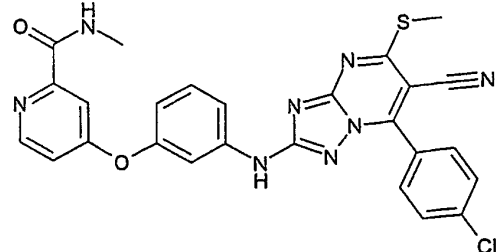
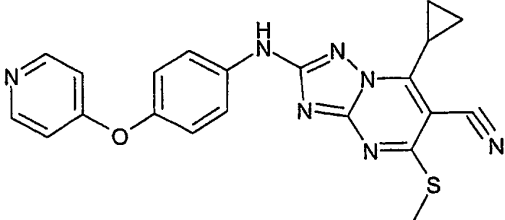
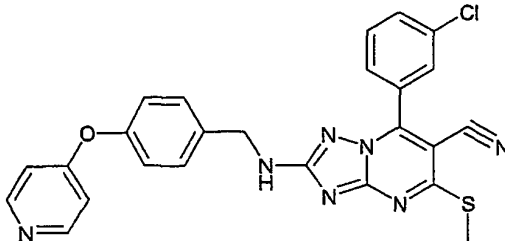
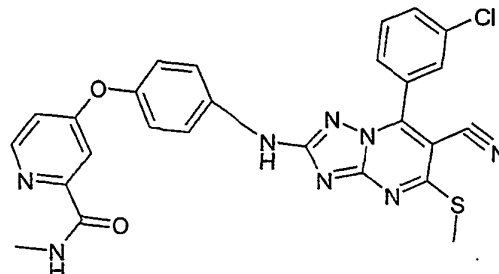
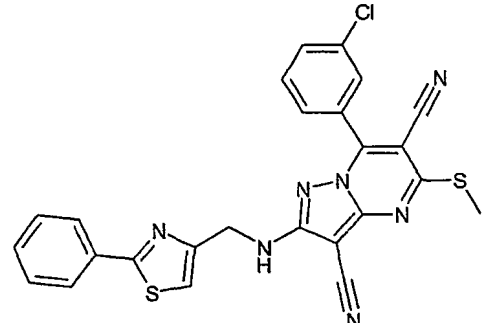
Se calientan a 100°C "1" (100 mg, 0.37 mol) y 2-(4-c loro-benzoilo)-3,3-bis-metil-sulfanil-acrilonitrilo (114 mg, 0.40 mmol) en etanol (1 mL) por 18 h en un recipiente cerrado. A la solución enfriada se adiciona acetato de etilo (5 mL) y

se filtra el precipitado que se forma, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 125 mg (0.26 mmol, 69 %) de "76", $[M+H]^+$ 486, como un sólido de un color marrón leve.

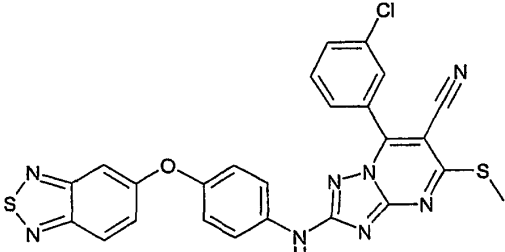
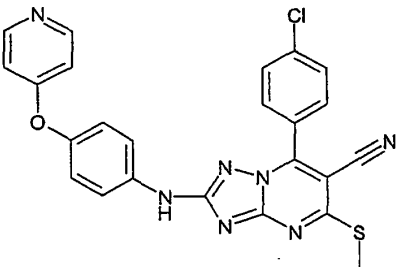
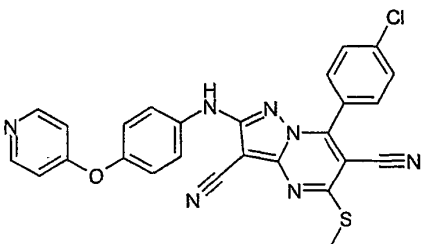
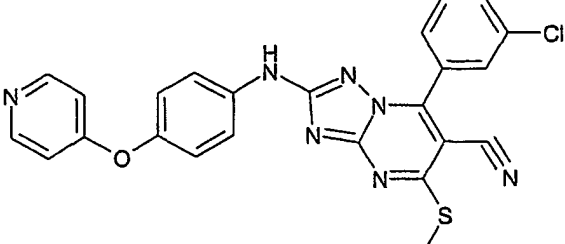
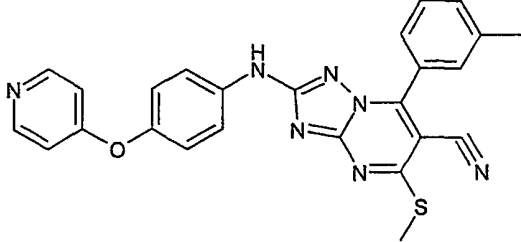
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos "77-125a"

| No. | Estructura | $(M+H)^+$ | |
|-----|---|-----------|--|
| 77 |  | 433 | |
| 78 |  | 458 | |
| 79 |  | 427 | |
| 80 |  | 461 | |

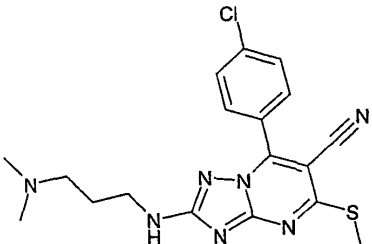
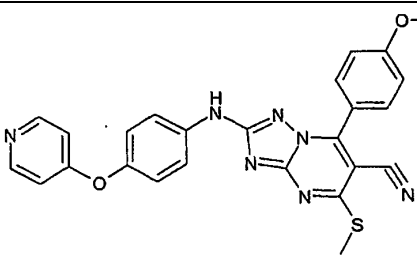
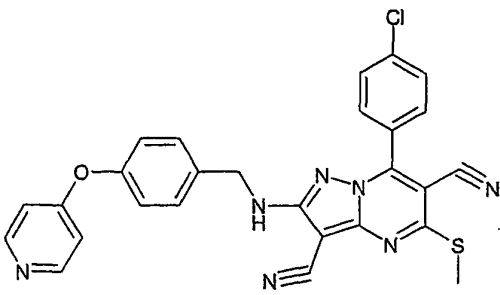
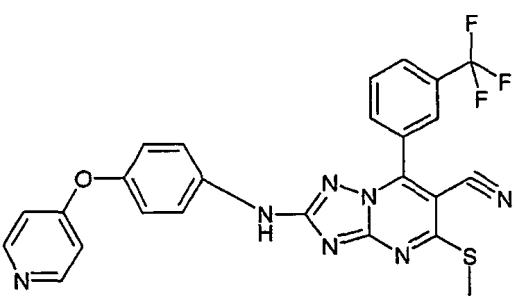
(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 81 |  | 544 | |
| 82 |  | 416 | |
| 83 |  | 501 | |
| 84 |  | 544 | |
| 85 |  | 515 | |

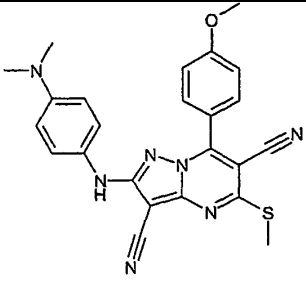
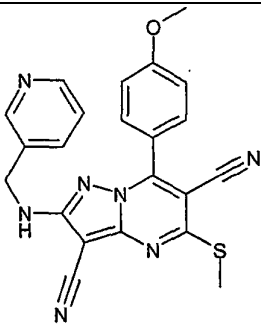
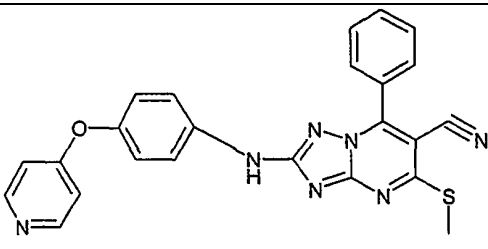
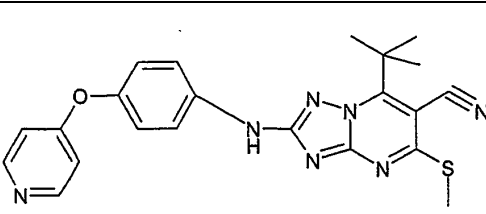
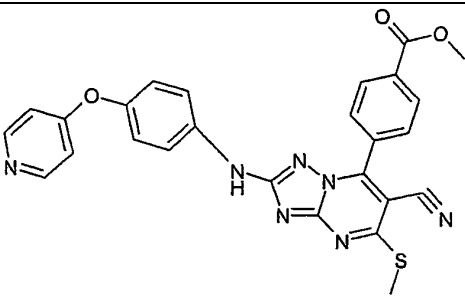
(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|--|--------------------|--|
| 86 |  | 544 | |
| 87 |  | 487 | |
| 88 |  | 511 | |
| 89 |  | 487 | |
| 90 |  | 467 | |

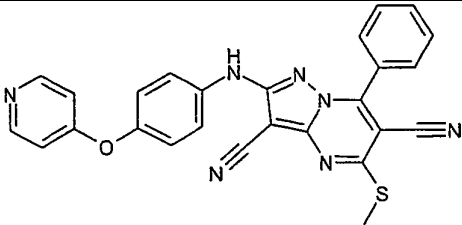
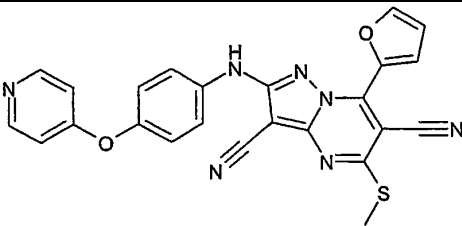
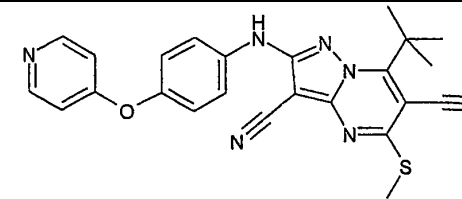
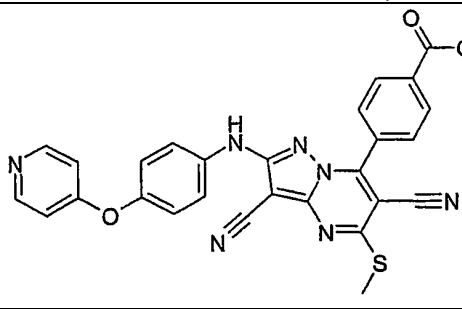
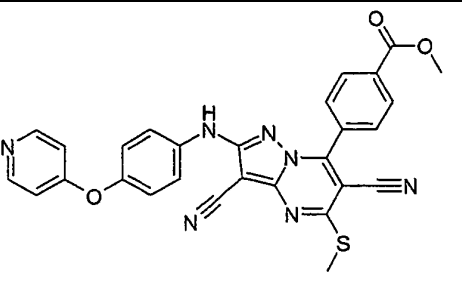
(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 91 |  | 403 | |
| 92 |  | 483 | |
| 93 |  | 525 | |
| 94 |  | 521 | |

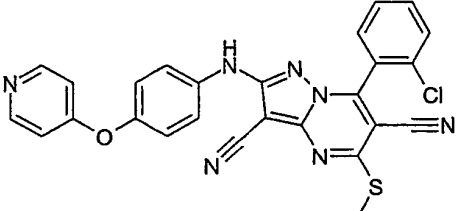
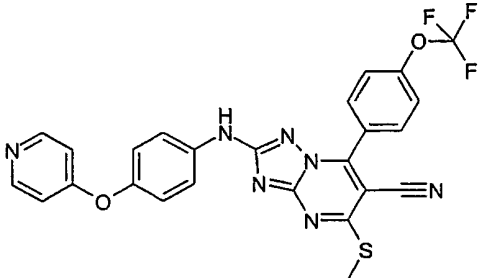
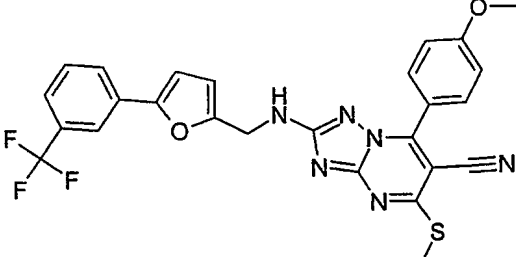
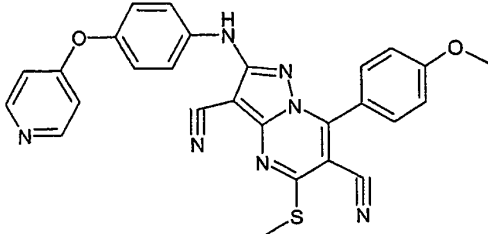
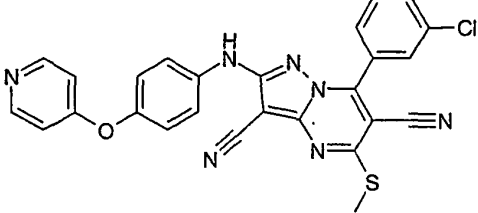
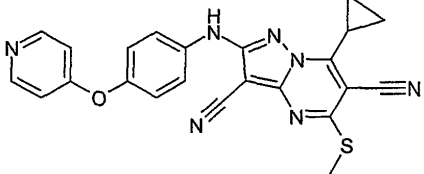
(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 95 |  | 457 | |
| 96 |  | 428 | |
| 97 |  | 453 | |
| 98 |  | 433 | |
| 99 |  | 511 | |

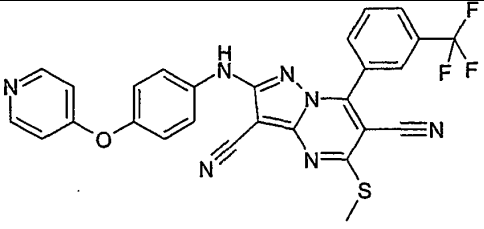
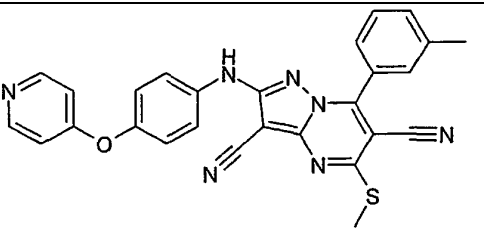
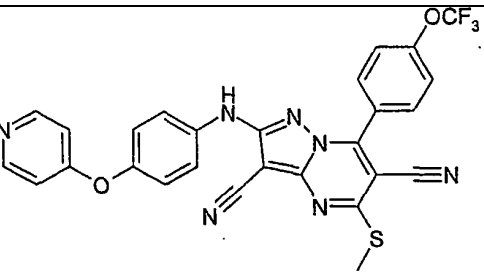
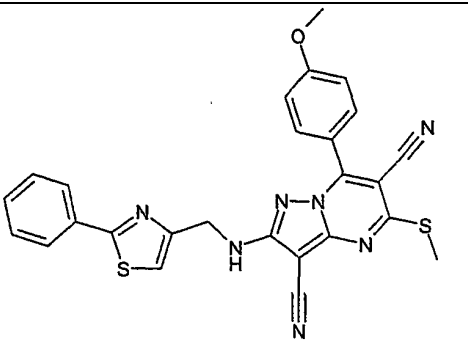
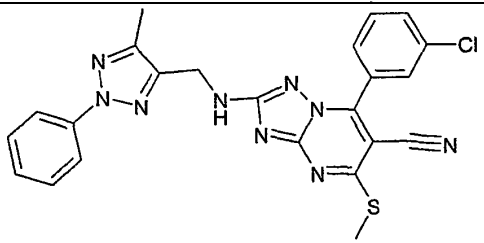
(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 100 |  | 477 | |
| 101 |  | 466 | |
| 102 |  | 457 | |
| 103 |  | 535 | |
| 104 |  | 461 | |

(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 105 |  | 511 | |
| 106 |  | 537 | |
| 107 |  | 538 | |
| 108 |  | 507 | |
| 109 |  | 511 | |
| 110 |  | 441 | |

(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 111 |  | 545 | |
| 112 |  | 491 | |
| 113 |  | 561 | |
| 114 |  | 511 | |
| 115 |  | 489 | |

(continuación)

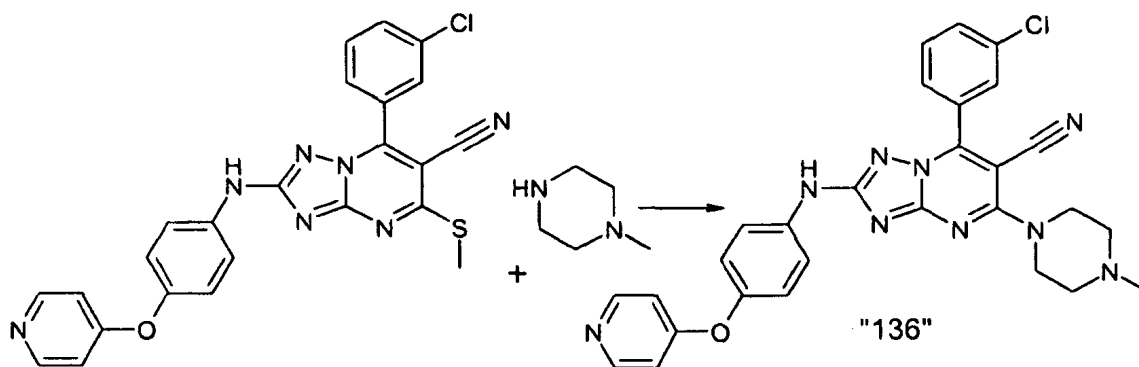
| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|------------|--------------------|--|
| 116 | | 491 | |
| 117 | | 487 | |
| 118 | | 491 | |
| 119 | | 467 | |
| 120 | | 474 | |
| 121 | | 487 | |

(continuación)

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|------------|--------------------|--|
| 122 | | 421 | |
| 123 | | 545 | |
| 124 | | 521 | |
| 125 | | 504 | |

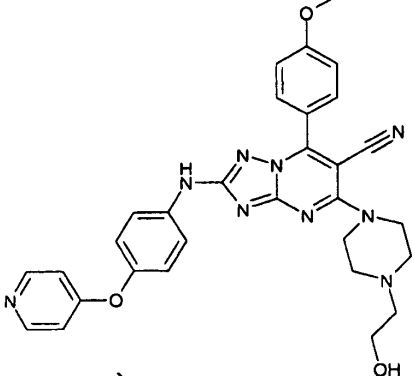
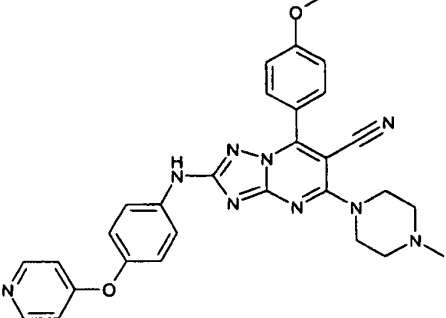
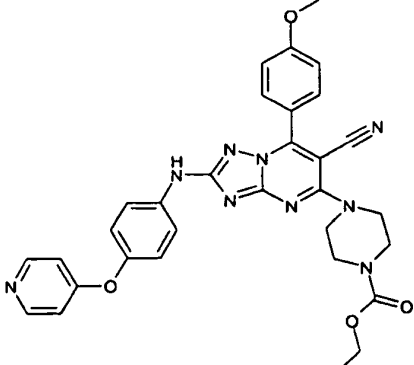
Ejemplo 8

- 5 Preparación de 7-(3-cloro-fenil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo ("136")



5 7-(3-Cloro-fenil)-5-metilsulfanil-2-[4-(piridin-4-iloxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (50 mg, 0.10 mol) se calienta en 1-metilpiperazina (1 mL) por 18 h en un recipiente cerrado a 100°C. A la solución enfriada se adiciona acetato de etilo (5 mL) y se filtra el precipitado que se forma, se lava con éter dietílico y se seca. Se obtienen 32 mg (0.06 mmol, 55 %) de "136", $[M+H]^+$ 539.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos "137-139 "

| No. | Estructura | (M+H) ⁺ | |
|-----|---|--------------------|--|
| 137 |  | 565 | |
| 138 |  | 535 | |
| 139 |  | 593 | |

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se dejan enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el

pH a 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

5 Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

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

10 **Ejemplo F: Grageas**

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

Ejemplo G: Cápsulas

15 2 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

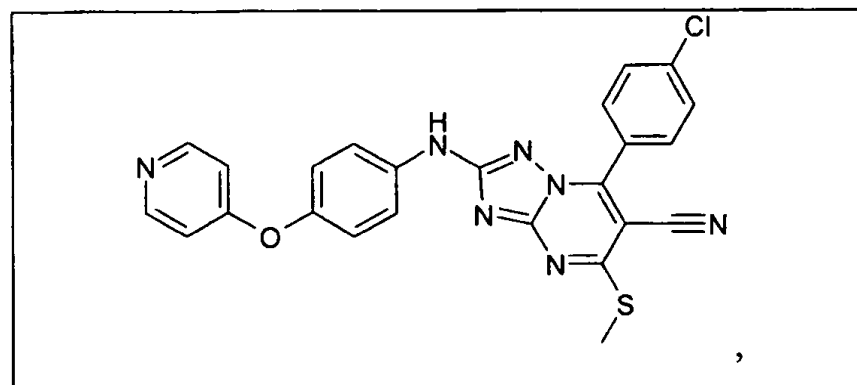
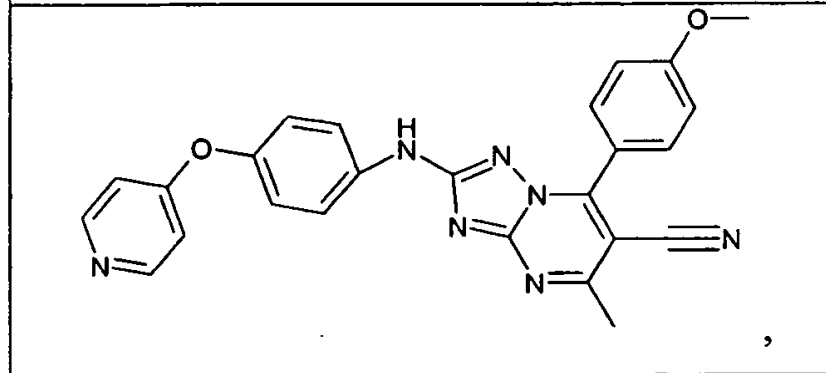
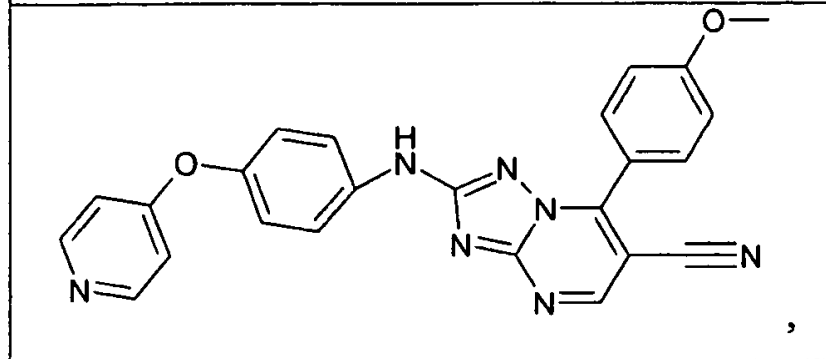
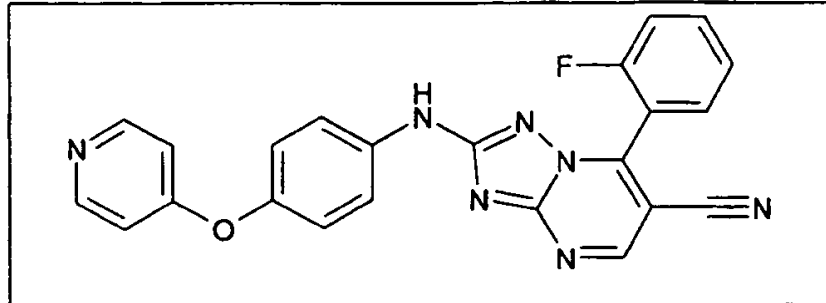
Ejemplo H: Ampollas

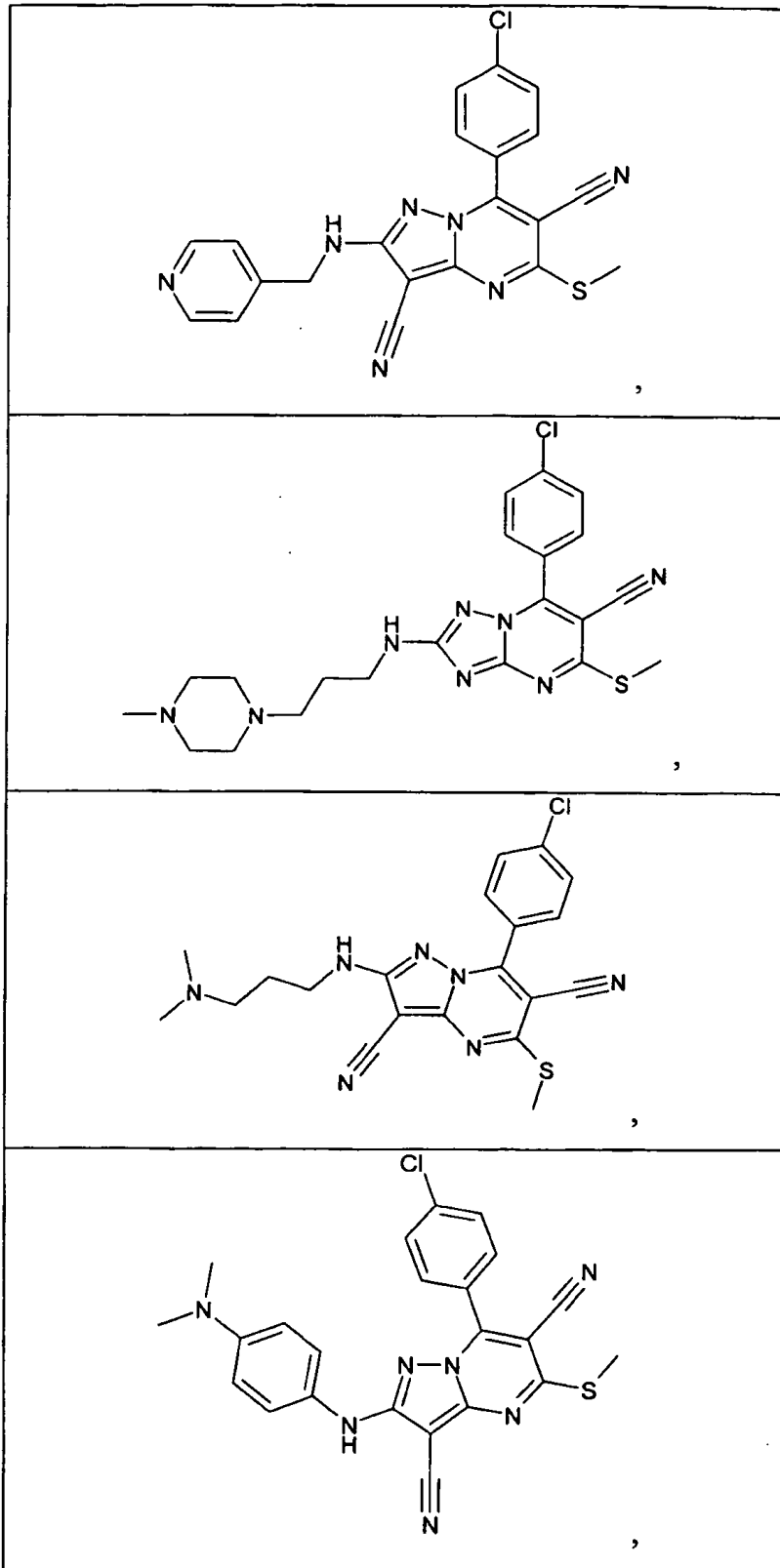
Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

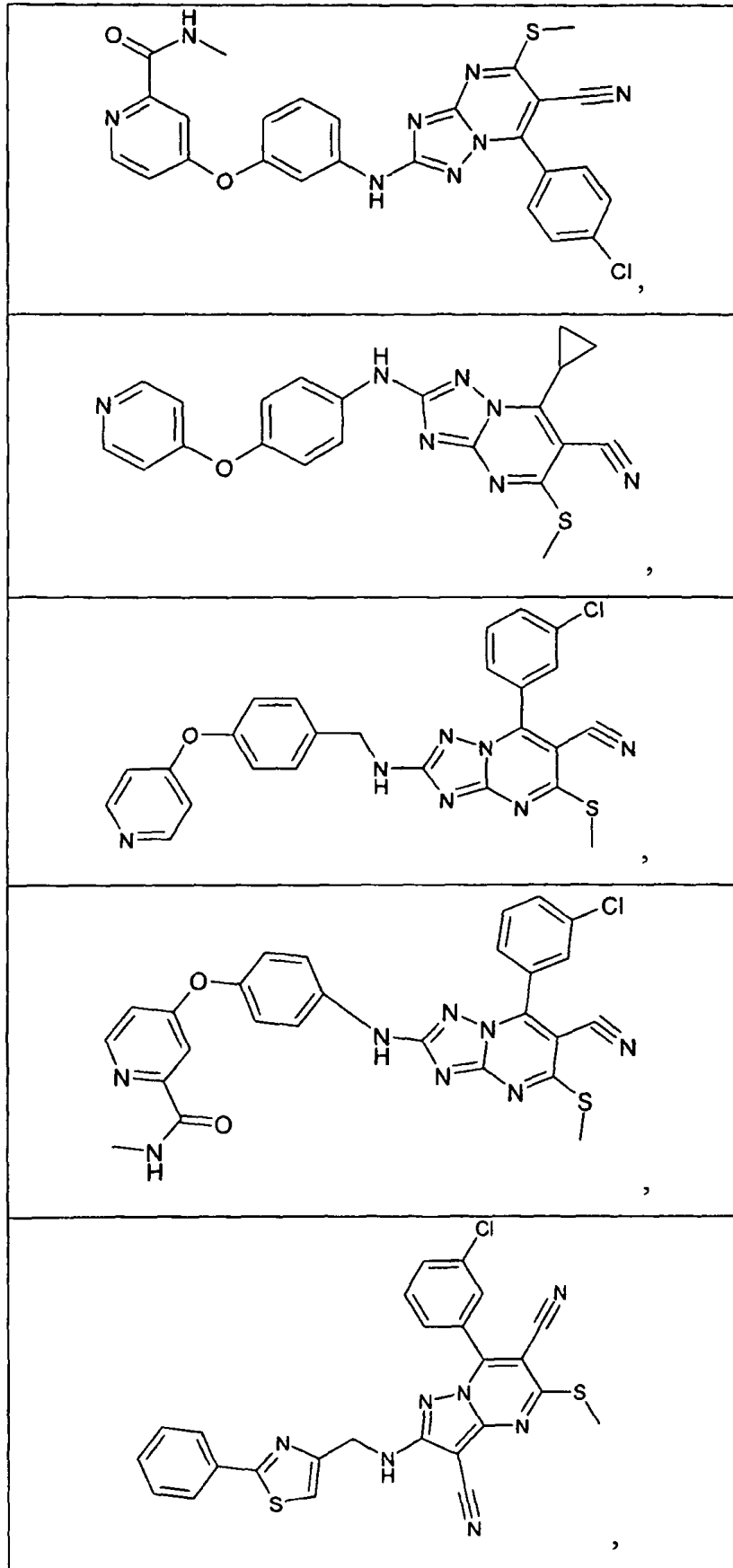
20

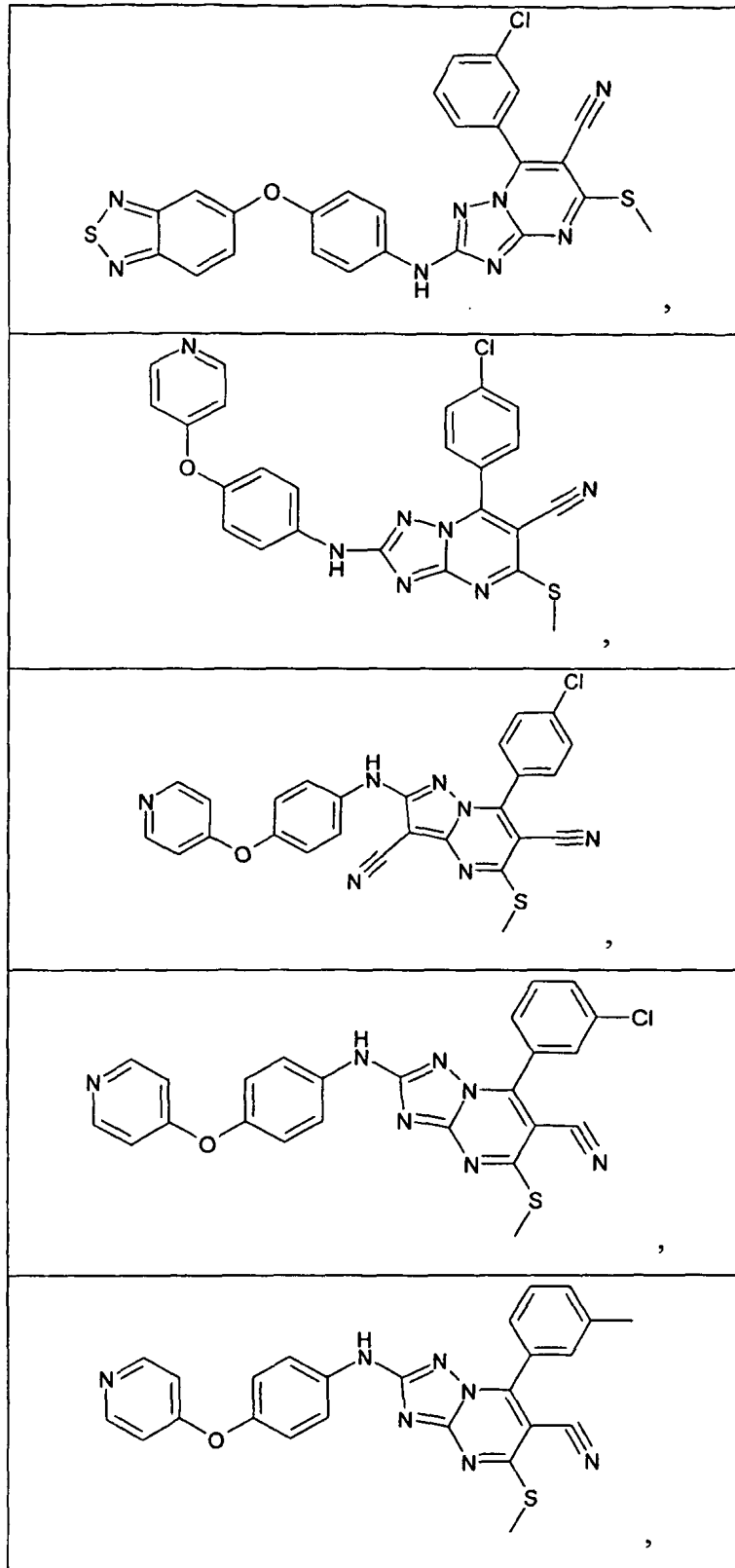
REIVINDICACIONES

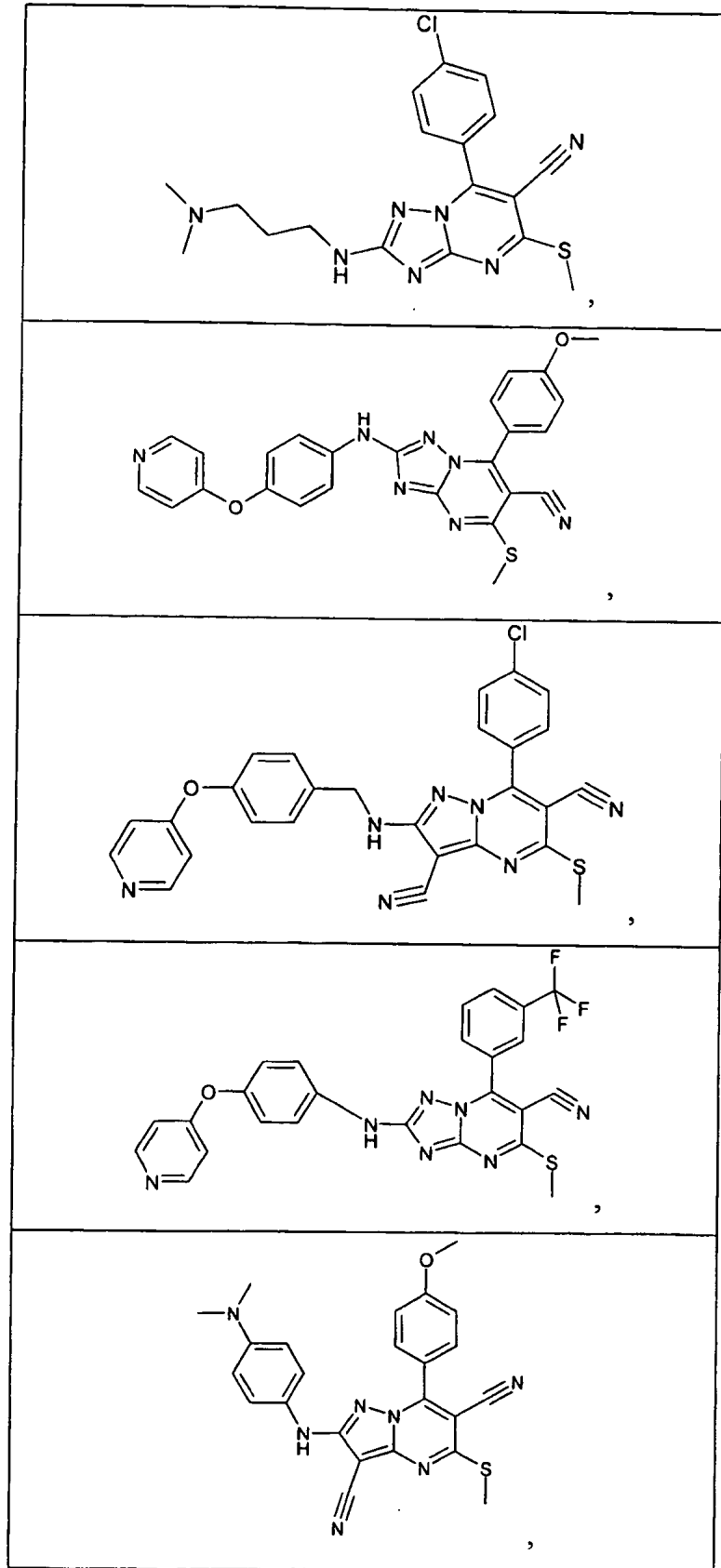
1. Compuestos seleccionados del grupo

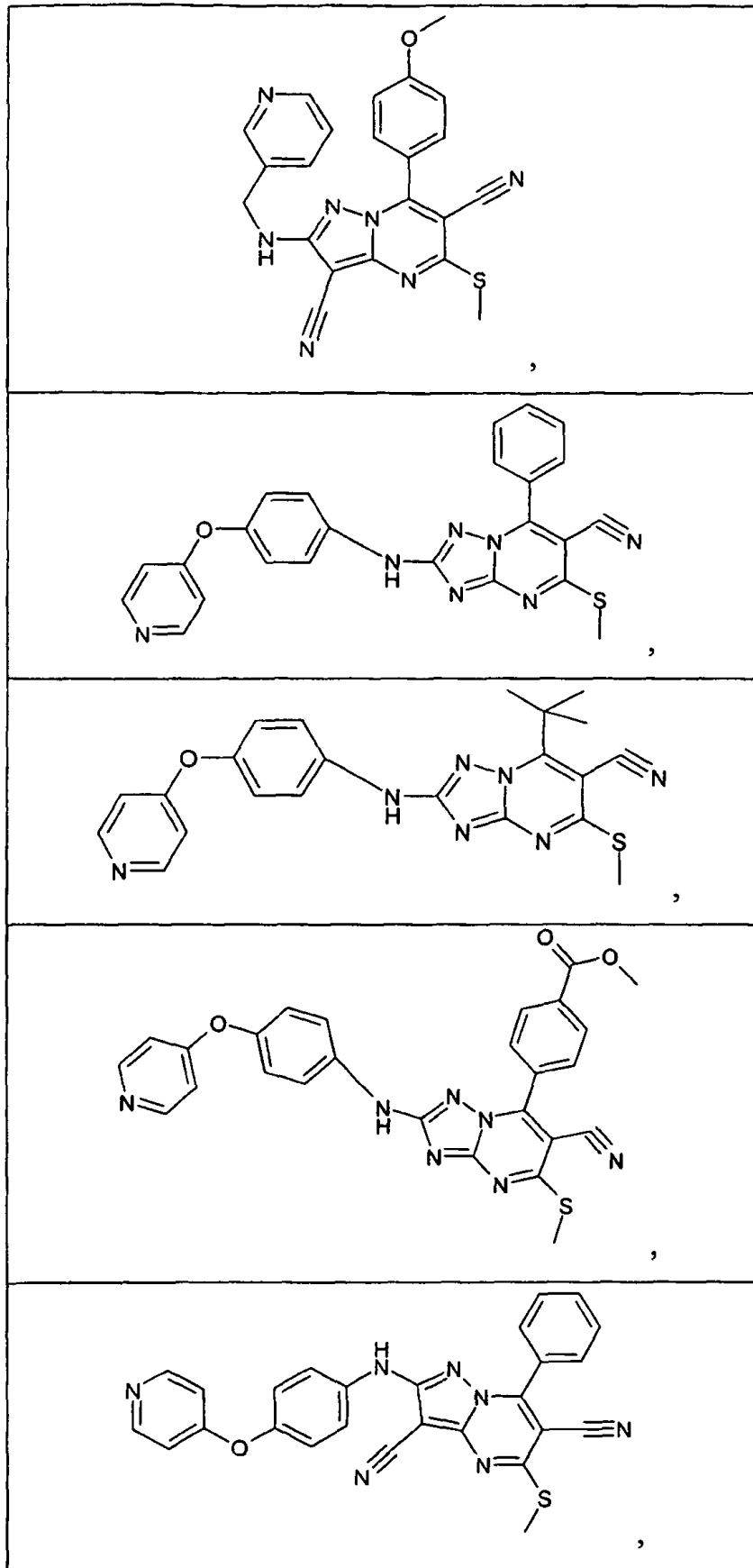


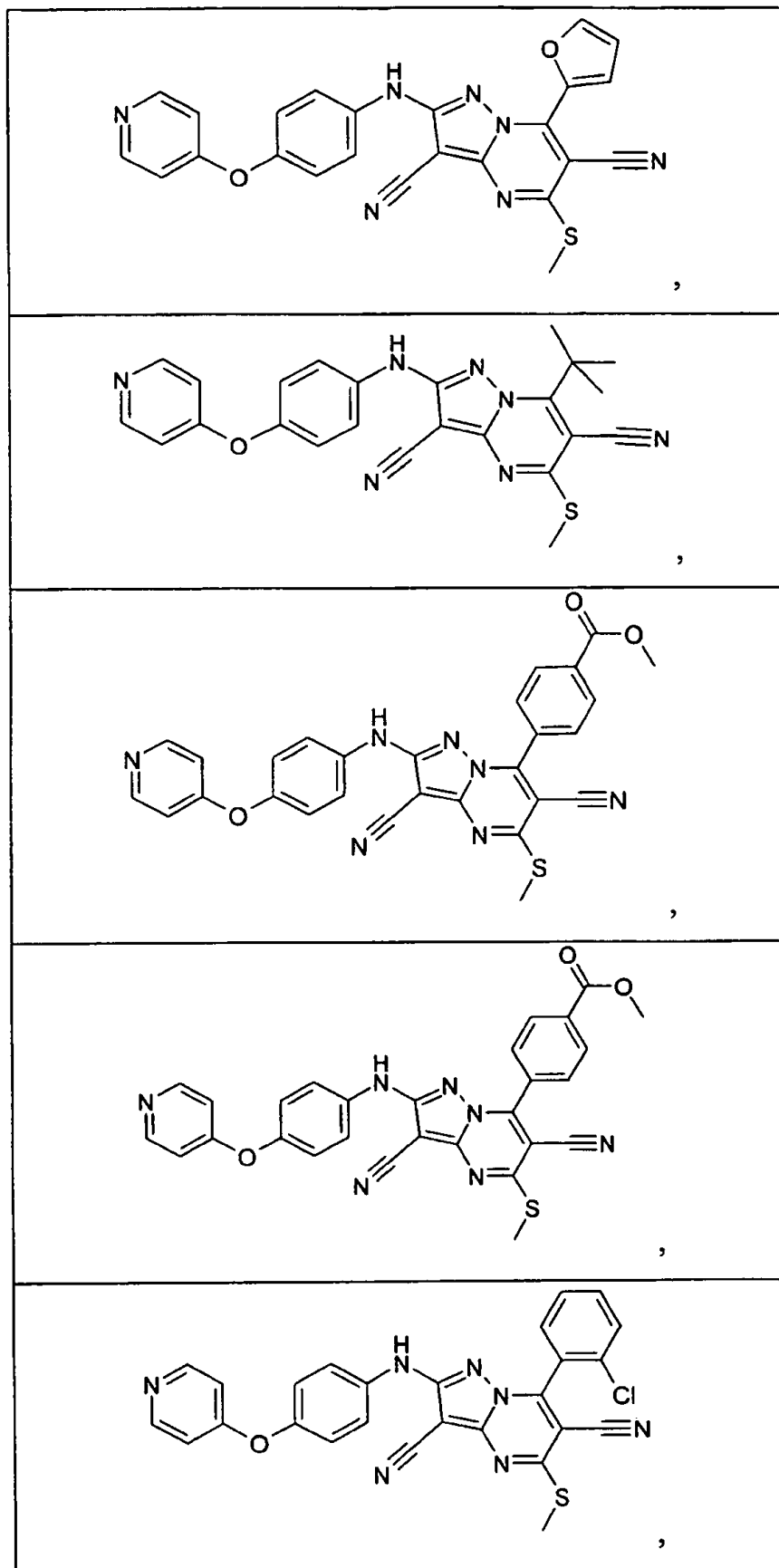


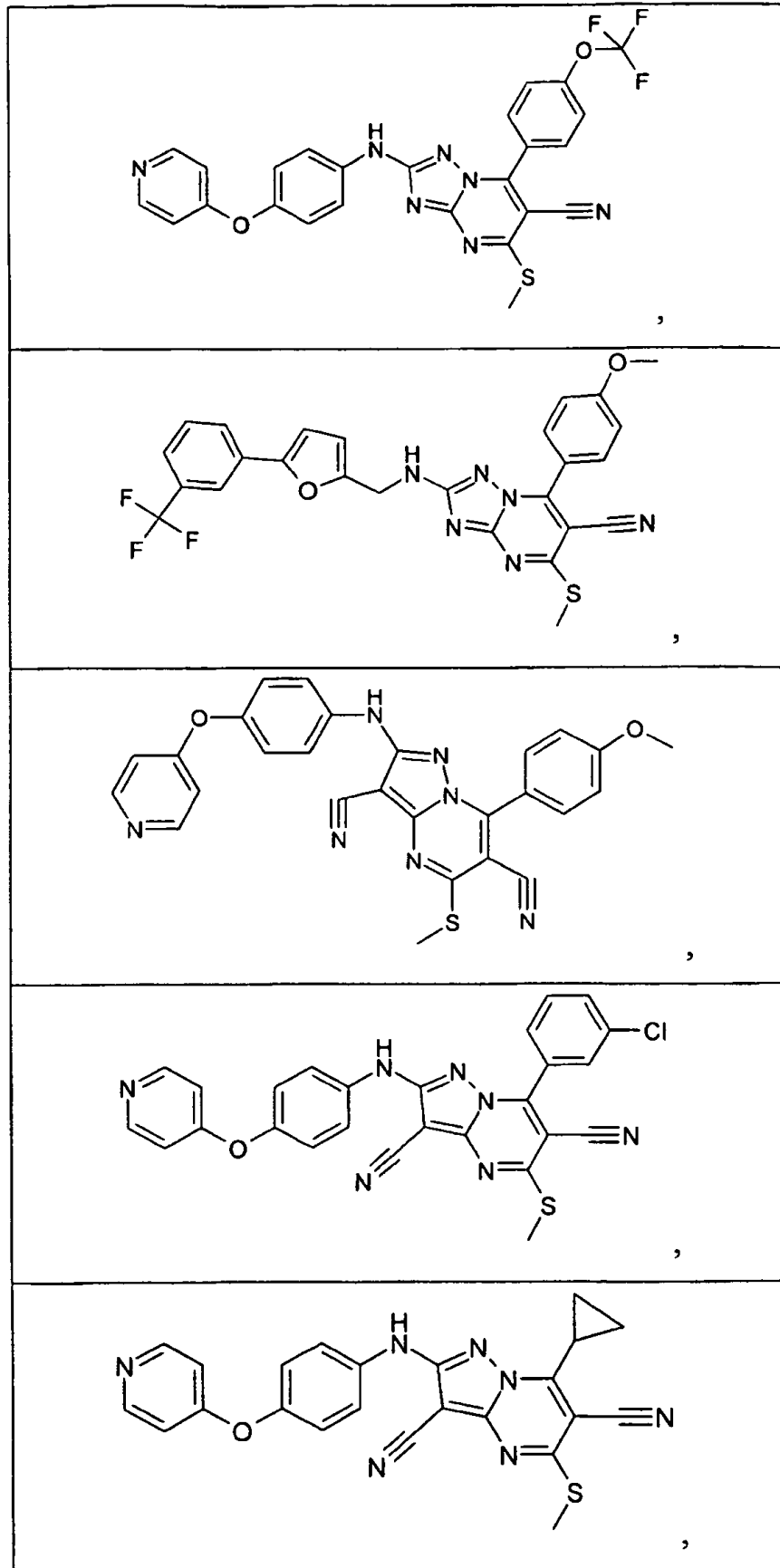


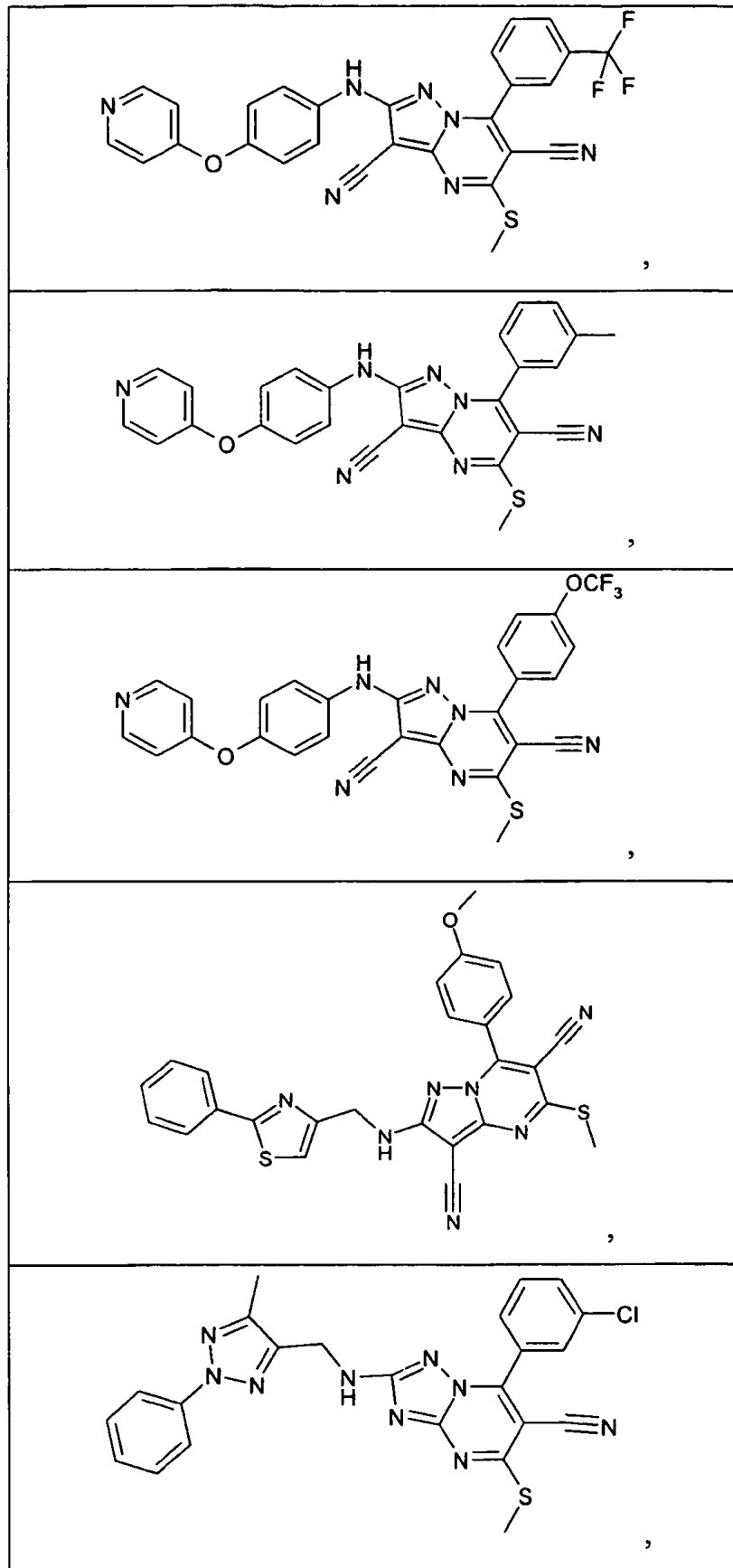


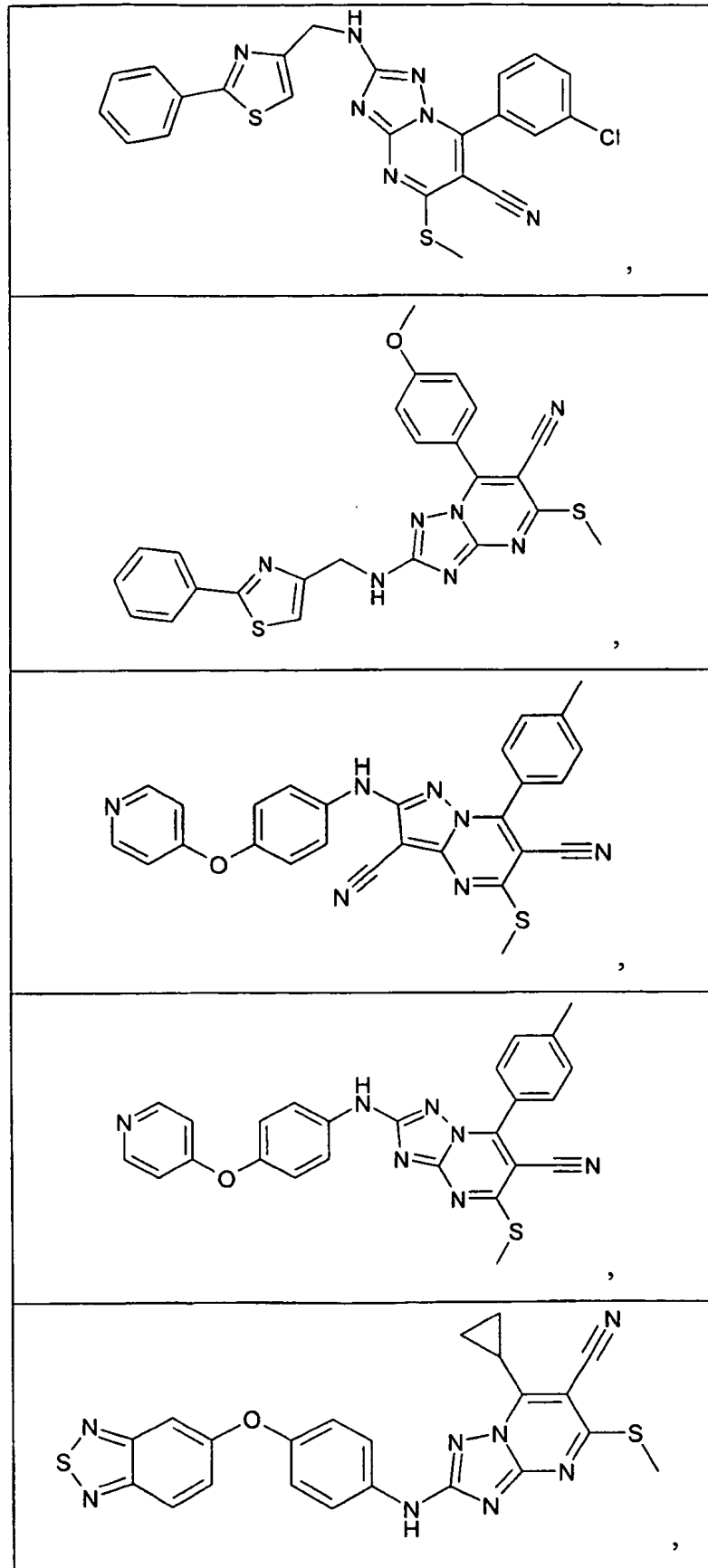


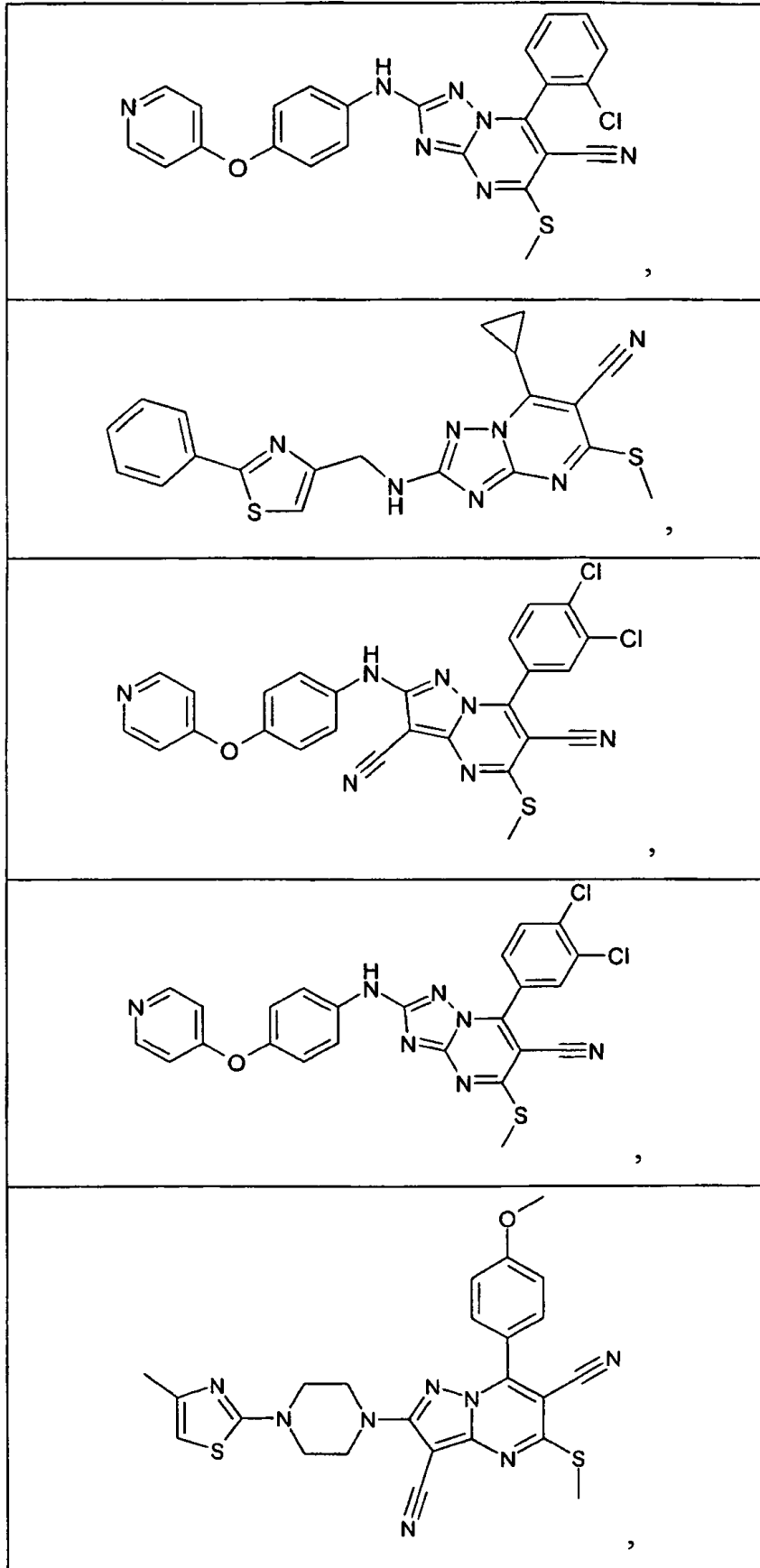


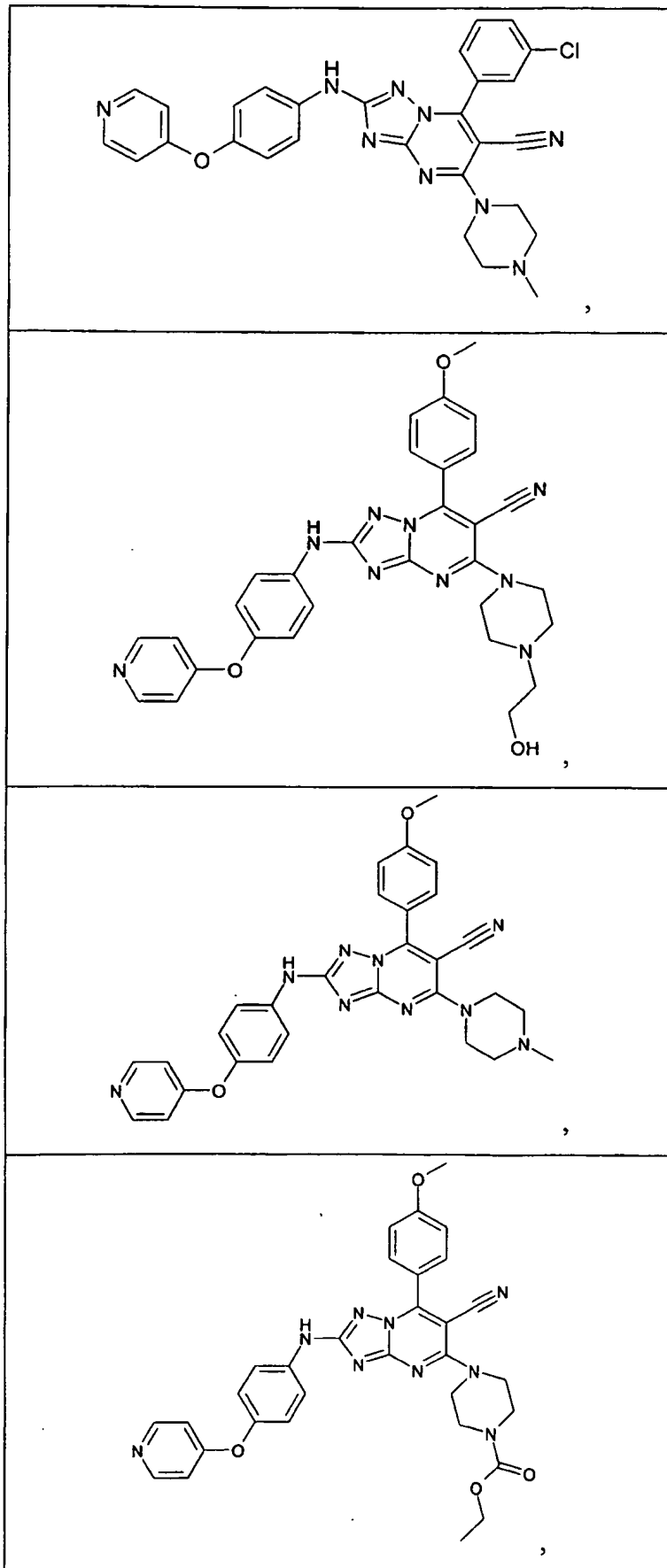












Así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluso de sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos y/o excipientes.
3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor sólido.
- 10 4. Utilización según la reivindicación 3, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio calloso, de las vejigas, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la tiroides, del intestino, del hígado, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la faringe y/o de los pulmones.
- 15 5. Utilización según la reivindicación 3, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.
6. Utilización según la reivindicación 3, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo del adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
- 20 7. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
- 25 8. Utilización según la reivindicación 7, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
9. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en los que interviene la angiogénesis.
10. Utilización según la reivindicación 9, en cuyo caso la enfermedad es una enfermedad ocular.
- 30 11. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo de vascularización de retina, retinopatía diabética, degeneración de la mácula inducida por la edad, enfermedades inflamatorias.
- 35 12. Utilización según la reivindicación 11, en cuyo caso la enfermedad inflamatoria proviene del grupo de artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y tipo tardío de la reacción por hipersensibilidad.
13. Utilización de Compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis, raquitismo.
- 40 14. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos inocuos fisiológicamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos, en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador receptor de estrógeno, 2) modulador receptor de andrógeno, 3) modulador receptor de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de transferasa de prenil-proteína, 7) inhibidor de reductasa HMG-CoA, 8) inhibidor de proteasa de VIH, 9) inhibidor de transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de angiogénesis.
- 45 15. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y de un compuesto del grupo 1) modulador receptor de estrógeno, 2) modulador receptor de andrógeno, 3) modulador receptor de retinoide,
- 50

4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de transferasa de prenil-proteína, 7) inhibidor de reductasa HMG-CoA, 8) inhibidor de proteasa de VIH, 9) inhibidor de transcriptasa inversa así como 10) otro inhibidor de angiogénesis.