

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 329**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 207/32** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04790859 .5**  
96 Fecha de presentación: **26.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1685125**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Derivados de pirrol adecuados para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:  
**19.11.2003 DE 10354060**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.07.2012**

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

72 Inventor/es:  
**FINSINGER, Dirk;  
BUCHSTALLER, Hans-Peter;  
BURGDORF, Lars;  
WIESNER, Matthias;  
AMENDT, Christiane;  
GRELL, Matthias;  
SIRRENBURG, Christian y  
ZENKE, Frank**

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

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).

ES 2 385 329 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrol adecuados para el tratamiento de enfermedades proliferativas

El objeto fundamental de la presente invención se basa en descubrir nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pudieran utilizarse para la producción de medicamentos.

5 La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente de la serina/treonina quinasa, desempeñan un papel, también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para tratar enfermedades mediadas por quinasas.

10 La presente invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 como inhibidores de Raf-quinasas.

La fosforilación de proteína es un proceso fundamental para la regulación de funciones celulares. La acción coordinada tanto de proteínas quinasas como de fosfatasas controla los grados de fosforilación y, por lo tanto, la actividad de proteínas dianas específicas. Uno de los roles predominantes de la fosforilación de proteínas en la transducción de señales consiste en que las señales extracelulares son amplificadas y propagadas por una cascada de eventos de fosforilación y desfosforilación de proteínas, por ejemplo en la vía p21<sup>ras</sup>/raf.

15 El gen p21<sup>ras</sup> se descubrió como un oncogén de los virus del sarcoma de ratas de Harvey y de Kirsten (H-Ras y K-Ras). En seres humanos las mutaciones características en el gen celular ras (c-Ras) están asociadas con muchos tipos diferentes de cáncer. De estos alelos mutantes, que hacen al Ras activo constitutivamente, se mostró que transforman a las células en cultivo como, por ejemplo, a la línea de células de murinos NIH 3T3.

20 El oncogén p21<sup>ras</sup> es un factor importante que contribuye en el desarrollo y la progresión de los carcinomas sólidos humanos y muta en el 30 % de todos los carcinomas humanos (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la proteína Ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales que se controla mediante receptores de factor de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

25 Bioquímicamente, Ras es una proteína que enlaza al nucleótido guanina, y la alternancia entre una forma activada enlazada a GTP y una forma en reposo enlazada a GDP está controlada estrictamente por la actividad GTPasa endógena de Ras y otras proteínas reguladoras. El producto génico de Ras se enlaza a trifosfato de guanina (GTP) y disfosfato de guanina (GDP) e hidroliza GTP en GDP. Ras es activa en estado enlazado a GTP. En los mutantes Ras en células cancerosas, se debilita la actividad GTPasa endógena y, por consiguiente, la proteína emite señales promotoras de crecimiento a los efectores "downstream" (aguas abajo), como por ejemplo a la enzima Raf-quinasa. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células que tienen estos mutantes (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). El proto-oncogén Ras requiere un proto-oncogén C-Raf-1 funcionalmente intacto con el fin de transducir señales de crecimiento y diferenciación iniciadas por tirosina-quinasas receptoras y no receptoras en los eucariotas superiores.

35 La Ras activada es imprescindible para la activación del proto-oncogén C-Raf-1 aunque entretanto los pasos bioquímicos a través de los cuales Ras activa la quinasa (serina/treonina) de proteína Raf-1, están bien caracterizados. Se mostró que la inhibición del efecto de Ras activa, por inhibición de la vía de señalización de la Raf-quinasa mediante la administración de anticuerpos desactivantes contra Raf-quinasa o mediante coexpresión de Raf-quinasa negativa o MEK dominante negativa (MAPKK), el sustrato de la Raf-quinasa, que conduce a la reversión de células transformadas hacia el fenotipo de crecimiento normal, véase: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) y para una reseña Weinstein-Oppenheim et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

40 De manera similar se ha relacionado la inhibición de Raf-quinasa (por oligodesoxinucleótidos- antisentido) in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una serie de diferentes tipos de tumores humanos (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75; Geiger et al. (1997), Clin. Cancer Res. 3(7):1179-85; Lau et al. (2002), Antisense Nucl. Acid. Drug Dev. 12(1): 11-20; Mc Phillips et al. (2001), Br. J. Cancer 85(11): 1754-8).

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

Se caracterizaron tres isozimas:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) *Nucleic Acids Res.* 15:595-609), y B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) *Mol. Cell. Biol.* 8:2651-2654; Sithanandam, G. Et al. (1990) *Oncogene*:1775). Estas enzimas se diferencian por su expresión en diferentes tejidos. Raf-1 se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares que se investigaron y A- y B-Raf se expresan en tejidos urogenitales y del cerebro (Storm, S.M. (1990) *Oncogene* 5:345-351).

Genes Raf son proto-oncogenes: pueden iniciar la transformación maligna de células cuando se expresan en formas modificadas específicamente. Modificaciones genéticas que conducen a activación oncogénica generan una proteína quinasa activa, de modo constitutivo por supresión o interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (editores) Japan Scientific Press, Tokio). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones activadas de modo oncogénico, pero no de tipo silvestre de la proteína Raf, preparada con vectores de expresión de *Escherichia coli* conduce a la transformación morfológica y estimula la síntesis de ADN (Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, y P. K. Vogt (editores) Japan Scientific Press, Tokio; Smith, M. R., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:3828-3833). Se identificaron mutantes activantes de B-Raf en diferentes tipos de cánceres humanos, por ejemplo de colon, de ovario, melanomas y sarcomas (Davies, H. et al. (2002), *Nature* 417, 949-945; publicado online el 9 de junio de 2002, 10.1038/nature00766). La mutación preponderante es una única sustitución fosfomimética en el dominio de activación de la quinasa (V599E), que conduce a una actividad de quinasa constitutiva y a una transformación de células NIH3T3.

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

Una angiogénesis normal se activa durante el crecimiento del tejido, desde el desarrollo embrionario hasta la madurez, y luego entra en un período de tiempo de reposo relativo durante la vida adulta.

Una angiogénesis normal también se activa durante la cicatrización y en estadios determinados del ciclo reproductor femenino. La angiogénesis inadecuada o patológica se ha asociado con numerosos estados de enfermedad, incluyendo diversas retinopatías; enfermedad isquémica, aterosclerosis; trastornos inflamatorios crónicos; artritis reumatoidea y cáncer. El rol de la angiogénesis en los estados de enfermedad se explica, por ejemplo, en Fan et al., *Trends in Pharmacol Sci.* 16:54 66; Shawver et al., *DOT vol. 2, Nr. 2 Februar 1997*; Folkmann, 1995, *Nature Medicine* 1:27-31.

En el caso del cáncer se ha demostrado que el crecimiento de tumores sólidos depende de la angiogénesis. (Véase Folkmann, J., *J. Nat'l. Cancer Inst.*, 1990, 82, 4-6). En consecuencia, el direccionamiento de vías pro-angiogénicas es una estrategia ampliamente seguida con el fin de proporcionar nuevos medios terapéuticos en estas áreas de una gran necesidad médica no satisfecha.

Raf participa en el proceso de angiogénesis. Los factores de crecimiento endotelial (por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF o el factor de crecimiento de fibroblastos básico bFGF) activan las tirosina-quinazas de receptor (por ejemplo, VEGFR-2) y emiten señales a través de la cascada de quinazas Ras/Raf/Mek/Erk y protegen las células endoteliales de la apoptosis (Alavi et al. (2003), *Science* 301, 94-96; Hood, J.D., et al. (2002) *Science* 296, 2404; Mikula, M., et al. (2001) *EMBO J.* 20, 1952; Hauser, M., et al. (2001) *EMBO J.* 20, 1940; Wojnowski et al. (1997) *Nature Genet.* 16, 293). La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso decisivo en la vía de transducción de señales que comienza la angiogénesis de tumores. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para las células tumorales y también puede regularse en alto grado como respuesta a determinados estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, en cuyo caso la expresión de VEGF está regulada en alto grado tanto en el tejido tumoral como también en los tejidos huéspedes adyacentes. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 enlazándose con sus sitios de enlace VEGF extracelulares. Esto conduce a la dimerización del receptor de los VEGFRs y a la autofosforilación de los residuos de tirosina al dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa provoca una transferencia de un fosfato a los residuos de tirosina, por lo cual se proporcionan sitios de enlace para proteínas de señal aguas abajo a VEGFR-2 que finalmente conduce al comienzo de la angiogénesis (McMahon, G., *The Oncologist*, vol. 5, Nr. 90001, 3-10, Abril 2000).

Los ratones con una eliminación del gen Braf mueren por defectos vasculares durante el desarrollo (Wojnowski, L., et al., 1997, *Nature Genetics* 16, página 293-296). Estos ratones muestran deficiencias en la formación del sistema vascular y en la angiogénesis, por ejemplo los vasos sanguíneos agrandados y muerte apoptótica elevada de células endoteliales diferenciadas.

En consecuencia, la Raf-1 activada es un activador intracelular del crecimiento celular. La proteína serina quinasa Raf-1 es un candidato del efector "downstream" (aguas abajo) de la transducción de señales mitogénicas puesto que los oncogenes Raf se enfrentan a la detención del crecimiento que resulta de un bloqueo de actividad Ras celular debido a una mutación celular (células regresivas Ras) o a la microinyección de anticuerpos anti-Ras (Rapp, U.R., et al. (1988) en *The Oncogene Handbook*, T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (editores), Elsevier Science Publishers; Holanda, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) *Nature* (London) 320:540-543).

La función C-Raf se requiere para la transformación mediante una serie de diferentes oncogenes enlazados a la membrana y para la estimulación de crecimiento por mitógenos contenidos en sueros (Smith, M.R., et al. (1986) *Nature* (London) 320:540-543). La actividad de la proteína serina-quinasa se regula por mitogénesis mediante la fosforilación (Morrison, D.K., et al. (1989) *Cell* 58:648-657), que también produce la distribución subcelular (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). Entre los factores de crecimiento activadores de Raf-1 se cuentan el factor de crecimiento proveniente de trombocitos (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), el factor estimulante de colonias (Baccarini, M., et al. (1990) *EMBO J.* 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), la interleuquina-2 (Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227) y la interleuquina-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (Carroll, M.P., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:19812-19817).

Después del tratamiento de células con mitógenos, la proteína serina quinasa Raf-1 activada de modo transitorio se transfiere al área perinuclear y al núcleo (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). Células que contienen la Raf activada se modifican en su patrón de expresión genética (Heidecker, G., et al. (1989) en *Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis*, N. Colburn (editores), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) y Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) *Science* 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) *J. Biol. Chem.* 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:2247-2250).

Existen al menos dos vías independientes para la activación de Raf-1 por mitógenos extracelulares: una vía comprende la proteína quinasa C (KC) y una segunda vía que se inicia por las proteínas-tirosina-quinasas (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227). En cualquier caso, la activación comprende la fosforilación de proteína Raf-1. La fosforilación de Raf-1 puede ser una consecuencia de la cascada de quinasa que se amplifica por la autofosforilación, o puede provocarse completamente por autofosforilación que se inicia por el enlace de un presunto ligando de activación al dominio regulador de Raf-1, de manera análoga a la activación de PKC por diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) *Science* 233:305-312).

no de los mecanismos principales, a través del cual se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modula las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas representa un proceso a través del cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual finalmente resulta en una respuesta de las células. Estas cascadas de transducción de señales se regulan altamente y se solapan con frecuencia, tal como se desprende de la presencia de muchas proteínas quinasas. La fosforilación de proteínas aparece preferentemente en los residuos de serina, treonina o tirosina y por esto las proteínas quinasas se han clasificado por su especificidad del sitio de fosforilación, es decir de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso ampliamente difundido en las células y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en su mayor parte por la actividad de estas vías, actualmente se supone que una cantidad de estados de enfermedades y/o patologías pueden atribuirse a la activación discrepante o las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. Por consiguiente, se dio una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

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

Se ha encontrado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que una buena compatibilidad.

Estos muestran principalmente propiedades inhibitorias de la tirosinquinasa. Además se ha encontrado que los compuestos de la invención son inhibidores de la enzima Raf-quinasa. Puesto que la enzima es un efector "downstream" (aguas abajo) de p21<sup>ras</sup>, los inhibidores demuestran ser útiles en composiciones farmacéuticas para la aplicación médica en humanos o veterinaria, si se indica una inhibición de la vía Raf-quinasa, por ejemplo en el tratamiento de tumores y/o del crecimiento de células cancerosas facilitado por Raf-quinasa. Los compuestos son principalmente útiles en el tratamiento de carcinomas sólidos en el ser humano y en animales, por ejemplo cáncer de

murinos, ya que la progresión de estos cánceres depende de la cascada de transducción de señales de proteína Ras y por esto reacciona al tratamiento por interrupción de la cascada, es decir por inhibición de la cascada Raf. De manera correspondiente, el compuesto de la invención, o una sal adecuada en farmacia del mismo, se administra para el tratamiento de enfermedades que son mediadas por la vía de las Raf-quinasas, particularmente cáncer, incluyendo carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la vejiga o del colon), enfermedades mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma vellosos de colon), angiogénesis patológica y migración celular metastásica. Los compuestos son útiles, además, en el tratamiento de la inflamación crónica, dependiente de activación del complemento (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) y de inmunodeficiencia inducida por HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Tipo 1) (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413), enfermedad infecciosa, virus de influenza A (Pleschka, S. et al. (2001), Nat. Cell. Biol., 3(3):301-5) e infección por *Helicobacter pylori* (Wessler, S. et al. (2002), FASEB J., 16(3): 417-9).

Se ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de la invención pueden interactuar con las vías de señalización, particularmente con las vías de señalización aquí descritas y preferiblemente con la vía de señales de Raf-quinasa. Los compuestos de la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que puede detectarse fácilmente en ensayos a base de enzimas, ensayos como los aquí descritos, por ejemplo. En tales ensayos a base de enzimas los compuestos de la invención muestran y producen preferentemente un efecto inhibitorio que habitualmente está documentado por los valores de IC<sub>50</sub> en un rango adecuado, preferible en rango micromolar y más preferible en el rango nanomolar.

Tal como se discute aquí, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. De manera correspondiente, los compuestos de la invención son útiles en la profilaxis y/o en el tratamiento de enfermedades que dependen de las mencionadas vías de señalización por interacción con una o varias de las vías de señalización mencionadas. Por esto, son objeto de la presente invención compuestos de acuerdo con la invención como promotores o inhibidores, preferible como inhibidores de las vías de señalización aquí descritas. Por esto, son objeto más preferido de la invención los compuestos de acuerdo con la invención como promotores o inhibidores, preferible como inhibidores de la vía de Raf-quinasa. Un objeto preferido de la invención son, por esto, los compuestos de acuerdo con la invención en calidad de promotores o inhibidores, preferible en calidad de inhibidores de la Raf-quinasa. Un objeto aún más preferido de la invención son compuestos de acuerdo con la invención en calidad de promotores o inhibidores, preferible como inhibidores de una o varias Raf-quinasas, seleccionadas del grupo que se compone de A-Raf, B-Raf y C-Raf-1. Un objeto particularmente preferido de la invención son compuestos de acuerdo con la invención en calidad de promotores o inhibidores, preferible en calidad de inhibidores de C-Raf-1.

Otro objeto de la presente invención es el uso de uno o varios compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de las enfermedades aquí descritas que son provocadas, facilitadas y/o propagadas por Raf-quinasas y principalmente de enfermedades que se provocan, se facilitan y/o se propagan por Raf-quinasas que se seleccionan del grupo que se compone de A-Raf, B-Raf y C-Raf-1. Habitualmente, las enfermedades aquí discutidas se dividen en dos grupos: en enfermedades hiperproliferativas y enfermedades no hiperproliferativas. En relación con esto, psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, hiperplasia de próstata benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia no se consideran enfermedades cancerosas de las cuales artritis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia habitualmente no se consideran enfermedades hiperproliferativas. En este contexto, el cáncer de cerebro, el cáncer de pulmones, el cáncer de epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, para la preparación de un medicamento para el cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides y linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda deben considerarse enfermedades cancerosas, las cuales se consideran todas habitualmente enfermedades hiperproliferativas. Principalmente, el crecimiento celular canceroso y principalmente el crecimiento celular canceroso mediado por Raf-quinasa es una enfermedad que representa un objeto de la presente invención. Por eso, son objeto de la presente invención compuestos según la invención en calidad de medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y en el uso de los compuestos según la invención para producir un producto farmacéutico para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad de una tal administración.

Puede mostrarse que los compuestos de la invención presentan una acción antiproliferativa in vivo en un modelo tumoral 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 disminución de la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como aquí se usa, el término "tratar" se usa como referencia tanto para la prevención de enfermedades como también para el tratamiento de enfermedades preexistentes. La prevención de la proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, disminuir la restenosis asociada con cirugía

cardiovascular, etc. Como alternativa se usan compuestos para tratar enfermedades crónicas mediante estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo a una especie de primates, particularmente a los humanos; roedores, incluidos los ratones, las ratas y los hámsteres; conejos; caballos, bovinos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

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

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

Para identificar una vía de transferencia de señales y detectar interacciones entre diversas vías de señalización, diferentes científicos desarrollaron modelos adecuados o sistemas de modelo, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transducción de señales, pueden utilizarse compuestos interactuantes con el fin de modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar vías de transducción de señales que dependen de quinasa en animales y/o modelos animales y/o modelos de cultivo celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de quinasa es una técnica bien conocida por el experto en la materia. Los sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con proteína miélnica, están descritos en la bibliografía (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para identificar los inhibidores de quinasa se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo, por ejemplo Walters et al., Nature Drug Discovery 2003, 2; 259-266). En el ensayo de proximidad por centelleo (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de placa flashplate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibitorio no es detectable una señal o solo es detectable una señal radioactiva menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (además, la Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTRFRET)) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles en los métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

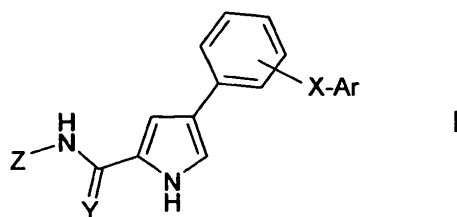
Otros métodos de ensayo no radioactivos basados en ELISA usan fosfo-anticuerpos (fosfo-AK) específicos. El fosfo-AK enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Existen muchas enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Los males de interés incluyen los siguientes males, pero no están restringidos a éstos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diversos males en los que se presenta proliferación y/o migración de las células de musculatura lisa y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo lesiones oclusivas neoíntimas. Entre las enfermedades vasculares oclusivas de trasplante de interés se cuenta la aterosclerosis, la enfermedad vascular coronaria después de hacer el trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de prótesis peri-anastomóticas, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

## RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



donde

Ar es fenilo, naftilo, bifenilo o Het, no sustituidos o mono-, bi-, tri-, tetra- o penta sustituidos por R<sup>1</sup>

5 X es -O-, -S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA-, -NA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CHHal- o -C(Hal)<sub>2</sub>-,

Y es O, S, CH-NO<sub>2</sub>, C(CN)<sub>2</sub> o N-R<sup>4</sup>,

Z es -Ar, -Ar-X-Ar, -CH<sub>2</sub>-Ar o -CH<sub>2</sub>-Ar- X- Ar,

Het es un heterociclo aromático mono- o bi-cíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

10 R<sup>1</sup> es A, Ar', OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, OAr', SAR', N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHA', Hal, NO<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ar', NHCOA, NHCOAr', NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ar', SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup> o Het<sup>1</sup>,

R<sup>3</sup> es H, A o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar'.

R<sup>4</sup> es H, CN, OH, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar', COR<sup>3</sup>, COAr', S(O)<sub>m</sub>A o S(O)<sub>m</sub>Ar',

15 Ar' es fenilo no sustituido o mono-, bi-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHPH, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHA, CHO, COA, S(O)<sub>m</sub>A, S(O)<sub>m</sub>Ph, NHCOA, NHCOPh, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>Ph o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Ph es fenilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido por A, Hal, CN, COOR, COOH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH o OA,

20 Het<sup>1</sup> es un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual está sin sustituir o puede estar mono-, bi- o tri-sustituido por Hal, A, OA, CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Hal, NH<sub>2</sub>, =NH, =N-OH, =N-OA y/u oxígeno de carbonilo (=O),

A es alquilo con 1 a 10 átomos de C, en cuyo caso 1 a 7 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o cloro,

Hal es F, Cl, Br o I,

25 n es 0, 1, 2 o 3,

m es 0, 1 o 2,

p es 1, 2, 3 o 4,

así como sus solvatos, sales y estereoisómeros útiles en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Por derivados útiles en farmacia se entienden las sales de los compuestos de la invención, como también los llamados compuestos "prodrug" (profármacos).

Por derivados profármacos se entienden, por ejemplo, compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales se disocian rápidamente en el organismo en los compuestos de la invención activos.

5 Aquí también se incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como esto se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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, sistema, animal o ser humano, la cual es buscada o pretendida por un investigador o médico.

10 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia: tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de un mal, de un trastorno o de efectos secundarios o también la disminución del progreso de una enfermedad, de un mal o de un trastorno.

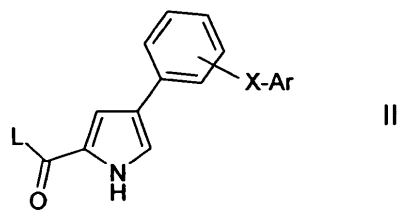
15 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son eficaces para incrementar la función fisiológica.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en proporciones de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Particularmente preferidas son aquí las mezclas de compuestos estereoisoméricos.

20 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales pueden obtenerse mediante un método, caracterizado porque

a) para la preparación de compuestos de la fórmula I en la que Y significa O se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



25 en la que X y Ar tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente para que sea reactivo, con un compuesto de la fórmula III



en la que Z tiene el significado correspondiente en la reivindicación 1.

y/o

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

30 Previamente y posteriormente, los residuos X, Y, Z y Ar tienen los significados indicados para el caso de la fórmula I, siempre y cuando no se indique expresamente algo diferente.

35 A significa alquilo, no es ramificado (lineal) o es 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 ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

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

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

Alquileno es preferentemente no ramificado y significa de manera preferida metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno.

$R^1$  significa preferentemente, por ejemplo, A como, por ejemplo, metilo o etilo;  $Ar'$  como, por ejemplo, fenilo, F-, Cl- o bromofenilo o toliolo;  $OR^3$  como, por ejemplo, hidroxilo, metoxilo o etoxilo;  $SR^3$  como, por ejemplo  $SCH_3$ ;  $OAr'$  como, por ejemplo, fenoxilo;  $SAr'$  como, por ejemplo, Sfenilo;  $N(R^3)_2$  como, por ejemplo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino;  $NHAr'$  como, por ejemplo, anilina; Hal,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_mCOOR^3$  como, por ejemplo, carboxilo, metoxycarbonilo, metoxycarbonilmetilo o etoxycarbonilmetilo;  $(CH_2)_mCON(R^3)_2$  como, por ejemplo, aminocarbonilo, N-metilaminocarbonilo, aminocarbonilmetilo o dimetilaminoetilo;  $COR^3$  como, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo;  $S(O)_mA$  como, por ejemplo, metilsulfonilo;  $S(O)_mAr'$  como, por ejemplo, fenilsulfonilo;  $NHCOA$  como, por ejemplo, acetamino;  $NHCOAr'$ , fenilcarbonilamino;  $NHSO_2A$  como, por ejemplo, metilsulfonilamino;  $NHSO_2Ar'$  como, por ejemplo, fenilsulfonilamino;  $SO_2N(R^3)_2$  como, por ejemplo, dimetilaminosulfonilo;  $-O-(CH_2)_p-NH_2$  como, por ejemplo, 2-amino-etoxilo;  $-O-(CH_2)_p-NHA$  como, por ejemplo, 2-metilamino-etoxilo;  $-O-(CH_2)_p-NA_2$  como, por ejemplo, 2-dimetilamino-etoxilo;  $-NH-(CH_2)_p-NH_2$  como, por ejemplo, 2-aminoetilamino;  $-NH-(CH_2)_p-NHA$  como, por ejemplo, 2-dimetilamino-etilamino;  $-NH-(CH_2)_p-NA_2$  como, por ejemplo, 2-dimetilamino-etilamino;  $-NA-(CH_2)_p-NH_2$  como, por ejemplo, (2-amino-etil)-metil-amino;  $-NA-(CH_2)_p-NHA$  como, por ejemplo, (2-metilamino-etil)-metil-amino;  $-NA-(CH_2)_p-NA_2$  como, por ejemplo, (2-dimetilamino-etil)-metil-amino;  $-O-(CH_2)_n-Het^1$  como, por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-etoxilo, 2-(1-piperidin-1-il)-etoxilo, 2-(morfolin-4-il)-etoxilo, 2-(piperazin-1-il)-etoxilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxilo, 2-(1-metilpiperidin-4-il)-etoxilo, 2-(4-hidroxietil-piperazin-1-il)-etoxilo o 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-etoxilo; o  $Het^1$  como, por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 4-hidroxietil-piperazin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

$Ar$  significa preferentemente fenilo no sustituido, también fenilo mono-, bi-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NPh, Hal,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_mCOOH$ ,  $(CH_2)_mCOOA$ ,  $(CH_2)_mCONH_2$ ,  $(CH_2)_mCONHA$ , CHO, COA,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mPh$ ,  $NHCOA$ ,  $NHCOPh$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ph$  o  $SO_2NH_2$  como, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, bifenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-mercapto-fenilo, o-, m- o p-fenoxifenilo, o-, m- o p-anilina, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-fenilaminofenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilmetilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-metilaminocarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-metilcarbonilaminofenilo, o-, m- o p-metilsulfonilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, 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, 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, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxio-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 3-fluoro-4-metoxifenilo; además, preferentemente, a pesar de sustituciones adicionales, 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-bencisotiazolilo, 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-quinolinilo, 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 preferible 1,3-benzo-dioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

$Ar'$  significa preferentemente, por ejemplo, fenilo no sustituido, también fenilo mono-, bi-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NPh, Hal,  $NO_2$ , CN,  $(CH_2)_mCOOH$ ,  $(CH_2)_mCOOA$ ,  $(CH_2)_mCONH_2$ ,  $(CH_2)_mCONHA$ , CHO, COA,  $S(O)_mA$ ,  $S(O)_mPh$ ,  $NHCOA$ ,  $NHCOPh$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ph$  o  $SO_2NH_2$  como, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, bifenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-mercapto-fenilo, o-, m- o p-fenoxifenilo, o-, m- o p-anilina, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-fenilaminofenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, m- o p-metoxycarbonilmetilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-metilaminocarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-metilcarbonilaminofenilo, o-, m- o p-metilsulfonilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, 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, 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, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxio-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 3-fluoro-4-metoxifenilo.

Het significa preferentemente, 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, más preferible 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- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 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-quinolinilo, 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-benzotia-diazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Como sustituyente R<sup>1</sup> para Het se prefiere particularmente metilaminocarbonilo.

En otra forma preferida de realización, Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, particularmente se prefiere piridilo.

Het<sup>1</sup> no sustituido significa preferentemente, por ejemplo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

Het<sup>1</sup> significa, de manera particularmente preferida, un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 2 átomos de N, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una vez por A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH.

Het<sup>1</sup> significa de manera muy particularmente preferida 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 4-hidroxi-etil-piperazin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilo o 3-oxo-morfolin-4-ilo.

Y significa de manera particularmente preferida O.

Z significa preferentemente Ar, particularmente preferible fenilo no sustituido o mono-, bi-, tri-, tetra- o penta-sustituido por A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NHA, -NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NA<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup> o Hal.

En otra forma de realización Z significa fenilo no sustituido o mono-, bi-, tri-, tetra- o penta-sustituido por R<sup>1</sup>, -fenileno-X-Ar, por ejemplo fenileno-O-Het, -CH<sub>2</sub>-Ar o -CH<sub>2</sub>-fenileno-X-Ar, en cuyo caso Het, por ejemplo, significa piridilo no sustituido o sustituido una vez por R<sup>1</sup>.

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 pueden aparecer varias veces como, por ejemplo, R<sup>1</sup>, pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden poseer uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en varias formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, y también las sustancias de partida para su preparación, se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, 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-Tieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y son adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso, también puede hacerse uso de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí en mayor detalle.

Las sustancias de partida también pueden formarse in situ, si se desea, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que siguen reaccionando inmediatamente para dar lugar a los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula II son nuevos, los de la fórmula III por lo regular son conocidos.

En los compuestos de la fórmula II L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o transformado de manera que sea reactivo como, por ejemplo, un éster activo, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

Residuos de este tipo para activar el grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart;).

Ésteres activados se forman de manera conveniente in situ, por ejemplo adicionando HOBt o N-hidroxisuccinimida.

- 5 Preferentemente se emplean compuestos de la fórmula II en la que L significa OH.

La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte, en presencia de un medio que enlaza ácidos, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina o de un exceso del componente carboxilo de la fórmula II.

- 10 También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo o de otra sales de un ácido débil del metal alcalino o alcalino-térreo, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente entre 15° y 90°, particularmente preferible entre 15 y 30°C.

- 15 Como solvente inerte son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; Éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como éter etilenglicolmonometílico o – monoetilico (metilglicol o etilglicol), éter etilenglicoldimetílico (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.
- 20

Salas farmacéuticas y otras formas

- 25 Los mencionados compuestos de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sales farmacéuticas inocuas las cuales pueden derivarse de diferentes ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos técnicos conocidos. Las formas salinas farmacéuticas inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico,
- 30 puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar lugar a una sal de adición de base correspondiente. 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; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las
- 35 sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se encuentran entre éstas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inocuos, 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 alquil- y monoarilsulfonatos como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de
- 40 benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente, entra las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se cuentan los siguientes:
- 45 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcánfor, caprilato, cloruro, benzoato de cloro, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacturato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfonato de 2-hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de
- 50 metano, benzoato de metilo, monohidrofosfato, sulfonato de 2-naftalina, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

Además entre las sales de bases 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, los cuales sin embargo no debe representar restricción alguna. Amonio se prefiere entre las sales arriba mencionadas; las sales de metal alcalino de sodio y de potasio, así como las sales de metal alcalino-térreo de calcio y magnesio. Entre

55

las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diaciclohexilamina, 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 así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar restricción alguna.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados pueden cuaternizarse con medios como alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haluros, por ejemplo metil-, etil-, isopropil- y ter.-butilcloruro, -bromuro y -yoduro; dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; alquil(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)haluros, por ejemplo decil-, dodecil-, lauril-, miristil- y estearilcloruro, -bromuro y -yoduro; así como aril-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)haluros, por ejemplo bencilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales pueden producirse compuestos de la invención tanto hidrosolubles como también solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas arriba que se prefieren se cuentan acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetonato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual, sin embargo, no representa restricción alguna.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se prepararon poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; en el contexto de la invención las sales corresponden, no obstante, por lo demás, a las formas básicas libres.

Tal como se menciona, las sales de adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales 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.

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

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

En cuanto a lo mencionado arriba, se aprecia que por la expresión "sal inocua farmacéuticamente" debe entenderse en el presente contexto un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en la forma de sus sales, principalmente 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 haya sido utilizada antes. La forma salina inocua farmacéuticamente del principio activo también puede conferir a este principio activo solo una propiedad farmacocinética deseada de la cual no haya dispuesto antes e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Son objeto de la invención, además, los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros utilizables en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad tal 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, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis, que contienen una determinada cantidad de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que

contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indica arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con uno de los métodos conocidos en general en el campo especializado de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración a través de una vía adecuada cualquiera, por ejemplo por vías oral (incluso bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluso bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Tales formulaciones pueden producirse con todos los métodos conocidos en el campo especializado de la farmacia juntando, por ejemplo, el principio activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o cremas batidas; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo en el caso de la administración oral en forma de una tableta o de una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente oral, inerte, no tóxico e inocuo farmacéuticamente como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino y se mezcla con un excipiente farmacéutico, triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un agente de dispersión y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo tal como se ha descrito arriba y envasando la misma en envolturas de gelatina moldeadas. Pueden adicionarse a la mezcla de polvos, antes de la operación de envasado, lubricantes, 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 un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, si se desea o se requiere, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, 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 otras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otras. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo esto en tabletas. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un agente de dilución o una base, tal como se ha descrito arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de resorción 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 mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de fabricar tabletas, en cuyo caso se generan terrones formados de manera heterogénea que se quiebran en gránulos. Los gránulos pueden engrasarse adicionando ácido esteárico, una sal estearada, talco o aceite mineral con el fin de impedir que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla engrasada se comprime luego en tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar los pasos de granulación o de compresión en seco. También puede estar presente haber una capa de protección transparente u opaca, compuesta por una cubierta de goma laca, de una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse de tal modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, mediante revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como sus sales y solvatos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, p.ej., colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como sus sales y solvatos pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como excipientes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes medicamentosos dirigidos.

- 10 Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliepípsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrógeles.

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

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

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. El formular un ungüento, el principio activo puede emplearse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 25 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado, principalmente un solvente acuoso.

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

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

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en el rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido pegado a la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, búferes (amortiguadores de pH), bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que inmediatamente antes de usar solamente se requiera la adición del vehículo estéril, por ejemplo, agua para propósitos inyectables. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.
- 50

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del tipo respectivo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración y, por último, se establece por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales puede determinarse per se como parte de la cantidad efectiva del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados arriba.

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 derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas o sachets o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que respectivamente está presente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

Como se ha explicado, las vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. Por consiguiente, interactuando con una o varias de estas vías de señalización, los derivados de pirrol son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que dependen de estas vías de señalización.

Los compuestos de la invención son preferiblemente moduladores de quinasa y más preferiblemente inhibidores de quinasa. De acuerdo con la invención, las quinasas comprenden, pero no se restringen a, una o varias Raf-quinasas, una o varias Tie-quinasas, una o varias VEGFR-quinasas, una o varias PDGFR-quinasas, p38-quinasa y/o SAPK2alfa.

Es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en cuyo caso las enfermedades se seleccionan del grupo de la enfermedades hiperproliferativas y no hiperproliferativas.W

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

Las enfermedades no cancerosas se seleccionan del grupo compuesto por psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia.

Las enfermedades cancerosas se seleccionan del grupo compuesto por tumores dermatológicos, tumores hematológicos, sarcomas, cáncer de epitelio escamoso, cáncer de estómago, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de útero y/o cáncer de próstata. Una modulación de la vía de Raf-quinasa desempeña un papel aún más importante en diversos tipos de cáncer, lo que demuestra una activación constitutiva de las vías de señalización dependientes de Raf-quinasa, tales como melanoma, cáncer colorrectal,

cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer ginecológico, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, leucemia crónica y leucemia aguda, cáncer de vejiga, cáncer de hígado y/o cáncer de riñón. Una modulación de la vía de Raf-quinasa también desempeña un papel importante en enfermedades infecciosas, preferible en las enfermedades infecciosas mencionadas con anterioridad/ a continuación y particularmente en infecciones por *Helicobacter pylori* durante una enfermedad por úlcera péptica.

Una o varias de las vías de señalización mencionadas con anterioridad / a continuación y en particular de la vía de VEGFR-quinasa, desempeñan un papel importante en la angiogénesis. Por consiguiente, debido a las propiedades moduladoras o inhibidoras de quinasa de los compuestos de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos patológicos, o enfermedades, causados, mediados y/o propagados por angiogénesis, por ejemplo, por inducción de anti-angiogénesis. Los procesos patológicos o enfermedades causados, mediados y/o propagados por angiogénesis abarcan, pero sin limitarse a, tumores, particularmente tumores sólidos, artritis, especialmente reumática o artritis reumatoidea, retinopatía diabética, psoriasis, restenosis; trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de órganos trasplantados, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación y enfermedades neurodegenerativas y, en particular, tumores sólidos, artritis reumatoidea, retinopatía diabética y psoriasis.

Una modulación de la vía de señalización p38 desempeña un papel importante en diversos tipos de cáncer e incluso en diversos trastornos no cancerosos, tales como fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis, y, en particular, trastornos no cancerosos tales como artritis reumatoidea, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o intestino irritable.

Una modulación de la vía de señales PDGF desempeña un papel importante en diversos trastornos cancerosos e incluso en diversos trastornos no cancerosos, tales como artritis reumatoidea, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o intestino irritable y, en particular, trastornos no cancerosos tales como fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis.

Los presentes compuestos también son adecuados para combinarlos con agentes anticancerosos conocidos. Entre estos agentes anticancerosos conocidos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógeno, moduladores de receptores de andrógeno, moduladores de receptores de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados principalmente para aplicación común con la radioterapia. "Moduladores de receptores de estrógeno" se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de estrógeno al receptor o que lo inhiben y, de hecho, de manera independiente de como sucede esto. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, 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-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual, sin embargo, no debe representar restricción alguna.

"Moduladores de receptor de andrógenos" se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de andrógenos al receptor o lo inhiben y, de hecho, de manera independiente de cómo ocurre esto. Entre los moduladores de receptor de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

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

"Citotóxicos" se refiere a compuestos que conducen a la muerte celular en primer lugar por acción directa sobre la función celular o que inhiben u obstaculizan la mitosis celular, entre ellos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, arrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-

10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032) r lo cual no debe representar una limitación.

Entre los inhibidores de la microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-7-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-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, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, 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-(metilen-dioxi)-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-(diethylamino)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-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexed, emitetuf, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidin, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4 (E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-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-diaza-tetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, citopsina de 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-Arabinofuranosilo y 3-aminopiridin-2-carboxaldehid-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento como ya se describieron bajo los "inhibidores de angiogénesis" tal como trastuzumab, así como genes supresores de tumores como p53, que pueden darse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,069,134).

## ENSAYOS

Los ensayos se conocen de la bibliografía y pueden ser realizados con facilidad por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197, Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237-248, Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413-427, Nicosia et al., In vitro 18: 538-549).

En general, los compuestos de la invención deben considerarse como moduladores adecuados de las quinasas y particularmente inhibidores adecuados de las quinasas de acuerdo con la invención si presentan un efecto o una actividad sobre una o varias quinasas, preferible sobre una o varias Raf-quinasas que se determina preferentemente como valor de IC<sub>50</sub> , en el rango de 100 μmol o menos, preferible 10 μmol o menos, más preferible en el rango de 3 μmol o menos, aún más preferible en el rango de 1 μmol o menos y, lo más preferible, en el rango nanomolar. Particularmente se prefieren para el uso de acuerdo con la invención los inhibidores de quinasa, tal como se definen previamente / a continuación, que presentan una activada determinada como valor IC<sub>50</sub>, sobre una o varias Raf-Quinasas, que comprenden preferiblemente A-Raf, B-Raf y C-Raf-1 o se componen de A-Raf, B-Raf y C-Raf-1 y más preferiblemente comprenden C-Raf-1 o se componen de C-Raf-1, en el rango de 0,5 μmol o inferior y particularmente en el rango de 0,1 μmol o inferior. En muchos casos, es ventajoso un valor de IC<sub>50</sub> en el límite inferior de los rangos indicados y, en algunos casos, es muy deseable que el valor de IC<sub>50</sub> sea lo más pequeño posible o que los valores de IC<sub>50</sub> sean lo más pequeños posible, pero en general los valores de IC<sub>50</sub> que están entre los límites superiores indicados con anterioridad y un límite inferior en el rango de 0,0001 μmol, 0,001 μmol, 0,01 μmol o incluso encima de 0,1 μmol son suficientes para que muestren la actividad farmacéutica deseada. Sin embargo, las actividades medidas pueden oscilar según el sistema de ensayo o prueba correspondientes seleccionados.

De modo alternativo, puede demostrarse con facilidad la ventajosa actividad biológica del compuesto de acuerdo con la invención en ensayos in vitro, tales como los ensayos de proliferación in vitro o los ensayos de crecimiento in vitro. Los ensayos in vitro adecuados son conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo de la bibliografía citada

aquí y de las referencias citadas en la bibliografía, o pueden realizarse como se describe a continuación o desarrollarse y/o realizarse de una manera análoga a las mismas.

Como ejemplo de un ensayo de crecimiento in vitro, pueden usarse líneas celulares tumorales humanas, por ejemplo, HCT116, DLD-1 o MiaPaCa, que contienen genes K-ras mutados, en ensayos estándar de proliferación, por ejemplo, para el crecimiento dependiente de anclaje sobre plástico, o el crecimiento independiente de anclaje sobre agar blando. Las líneas celulares tumorales humanas están disponibles en el comercio, por ejemplo, de ATCC (Rockville MD), y pueden cultivarse de acuerdo con métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, en RPMI con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor y glutamina 200 mM. Los medios de cultivo celular, el suero bovino fetal y los adyuvantes están disponibles en el comercio, por ejemplo, de Invitrogen/Gibco/BRL (Karlsruhe, Alemania) y/o QRH Biosciences (Lenexa, KS). En un ensayo estándar de proliferación para desarrollo dependiente de anclaje pueden inocularse  $3 \times 10^3$  en placas de cultivo de tejido con 96 cavidades, y pueden adherirse, por ejemplo, durante una noche a 37°C en un incubadora con 5 % de CO<sub>2</sub>. Los compuestos pueden titularse en medios en series de dilución y se agregan a los cultivos celulares en las 96 cavidades. Se dejan desarrollar las células, por ejemplo, durante 1 a 5 días, en general alimentadas con medios frescos que contienen el compuesto, a aproximadamente la mitad de la duración del tiempo de desarrollo, por ejemplo, en el día 3, si se dejan desarrollar las células durante 5 días. La proliferación puede monitorearse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como mediante la medición de la actividad metabólica, por ejemplo, con un ensayo calorimétrico XXT estándar (Boehringer, Mannheim) medido mediante un lector estándar de placas por ELISA, a DO 490/560, por medición de la incorporación de 3H-timidina en ADN después de un cultivo de 8 horas con 1 µCi de <sup>3</sup>H- timidina, la cosecha de las células sobre esterillas de fibra de vidrio usando un dispositivo cosechador de células, y midiendo la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina por recuento de centelleo líquido, o mediante técnicas con tinción, tales como tinción con cristal violeta. Otros sistemas de ensayos celulares adecuados se conocen en el estado de la técnica.

De modo alternativo, para el crecimiento celular independiente de anclaje pueden ponerse en placas las células  $1 \times 10^3$  a  $3 \times 10^3$  en 0,4 % de Seaplaque-agarosa en medios completos RPMI, en cuyo caso se sobrepone una capa inferior que contiene sólo 0,64 % de agar en medios completos RPMI, por ejemplo, en placas de cultivo de tejido de 24 cavidades. Pueden agregarse medios completos más series de diluciones de los compuestos a las cavidades, e incubar, por ejemplo a 37°C en un incubadora con 5 % de CO<sub>2</sub> durante tiempo suficiente, por ejemplo 10-14 días, con preferencia con alimentación repetida de medios frescos que contienen el compuesto, en general a intervalos de 3-4 días. La formación de colonias y la masa celular total pueden monitorearse, y pueden cuantificarse el tamaño promedio de las colonias y la cantidad de colonias de acuerdo con métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, usando tecnología "Image Capture" (de captación de imágenes) y software de análisis de imágenes, tales como Image Pro Plus o medios cibernéticos.

Previo y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento habitual" significa que, si se requiere, se agrega agua, si se requiere se ajusta, según la constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R<sub>f</sub> sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo / metanol 9: 1.

Espectrometría de masas El (ionización por impacto de electrones) M<sup>+</sup>  
(MS):

FAB (Fast Atom Bombardment, bombardeo rápido de átomos) (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>

ESI (Electrospray Ionization, ionización por electronebulización) (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>

---

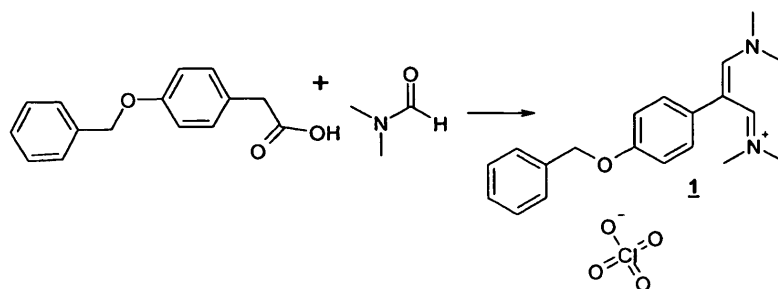
APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry, (ionización química a presión atmosférica, espectrometría de masa) (M+H)<sup>+</sup>.

---

### Ejemplo 1

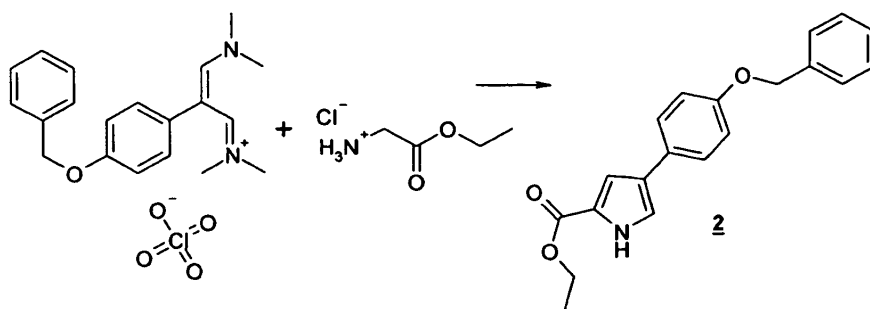
Preparación de N-metilamida del ácido 4-{4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilcarbamoyl)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico (6)

1.1 Síntesis de perclorato de [2-(4-benciloxifenil)-3-dimetilamino-aliliden]-dimetil-amonio (1)



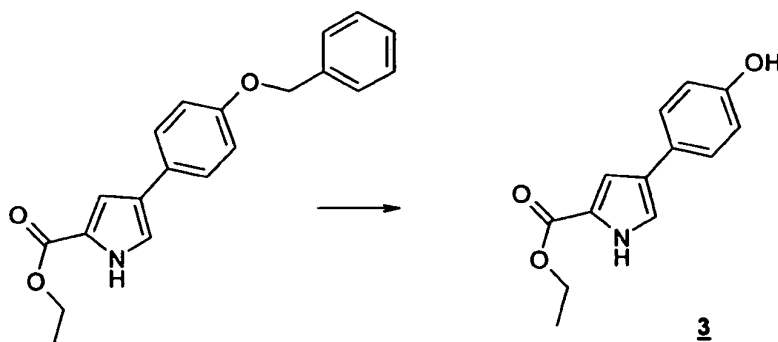
A una mezcla de 6,7 mL de cloruro de fosforilo (73,1 mmol) en 30 mL de dimetilformamida se añaden 6 g de ácido (4- benciloxi-fenil)-acético bajo una atmósfera de gas de protección y se agita durante 4 horas a 70° C. Tras enfriar se retira el solvente, el residuo se mezcla con agua helada y se añaden 3,4 g de perclorato de sodio (24,4 mmol) disueltos en 20 ml de agua. La sustancia sólida producida se filtra y se lava con agua. Rendimiento: 9,9 g (98 %) de 1, cristales amarillos.

#### 1.2 Síntesis de éster etílico del ácido 4-(4-benciloxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (2)



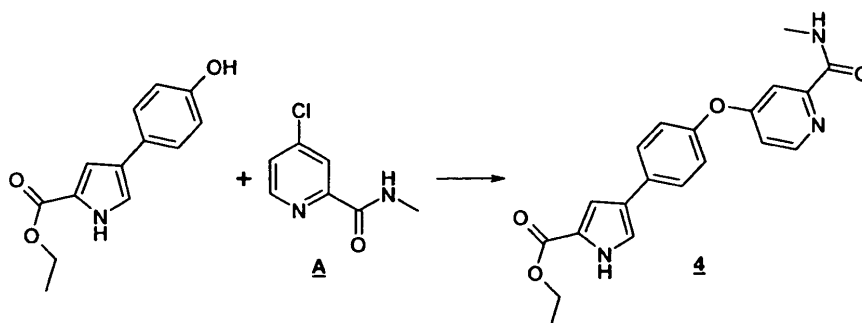
A una mezcla de 10 mL de una solución de etilato de sodio al 20 % en etanol (27,4 mmol) y 2,3 g (16,4 mmol) de clorhidrato de éster etílico de glicina en 130 mL de etanol se añaden 4,5 g de perclorato de [2-(4-benciloxi-fenil)-3-dimetilamino-aliliden]-dimetil-amonio 1 bajo una atmósfera de gas de protección y se calienta a reflujo durante 24 horas. Tras enfriar, se retira el solvente, se recoge el residuo en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Se obtiene el producto después de filtrar y destilar el solvente. Rendimiento: 3,4 g (91 %) 2, cristales marrones.

#### 1.3 Síntesis de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (3)



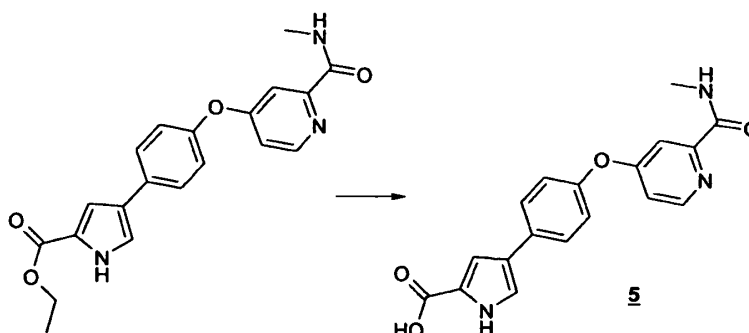
Se mezclan 4,5 g (13,3 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-benciloxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico 2 en 90 mL de acetato de etilo con 1 g de catalizador (paladio sobre alcohol activado al 5%) y se hidrogena con 0,3 L de H<sub>2</sub>. El solvente se retira y el producto se seca al vacío por 1 hora a 50°C. Rendimiento: 2,8 g (91 %) 3, cristales blancos.

#### 1.4 Síntesis de éster etílico del ácido 4-[4-(2-metilcarbamoil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (4)



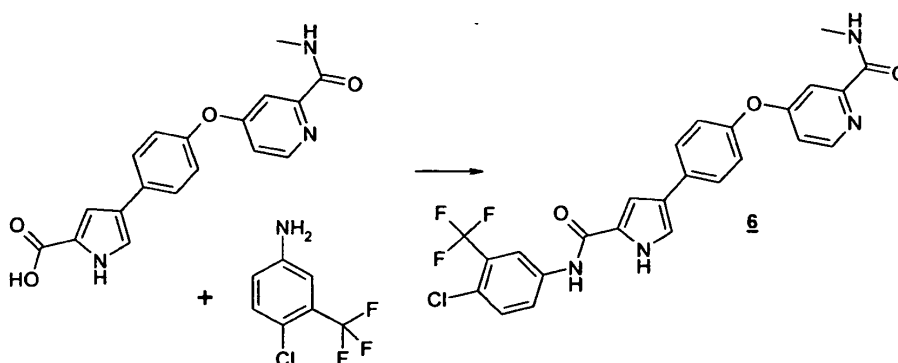
Se mezclan bien 1,0 g (4,3 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico 3 y 1,1 g (6,5 mmol) de N-metilamida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico A, y se calientan lentamente hasta 160 °C. Al cabo de 48 horas a 160 °C, la mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo después de enfriar hasta casi el punto de solidificación y se lava dos veces con hidróxido de sodio 2 N y agua. Después de secar la fase orgánica y destilar el solvente, se obtiene el producto bruto en forma de aceite marrón. Éste se purifica por cromatografía en columna de fases normal (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 0,7 g (40%) de 4, cristales amarillos.

#### 1.5 Síntesis de ácido 4-[4-(2-metilcarbamoil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (5)



Se agitan 0,6 g (1,56 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4-(2-metilcarbamoil-piridin-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico, 4, en 5 mL de hidróxido de sodio de 2 N y 20 ml de etanol durante 16 horas a 60°C. Después de destilar el etanol, se extrae con acetato de etilo después de neutralizar con ácido clorhídrico concentrado y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y concentrar, se cristaliza el producto desde metanol. Rendimiento: 0,46 g (85%) de 5, cristales amarillos.

#### 1.6 Síntesis de N-metilamida del ácido 4-[4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi]-piridin-2-carboxílico (6)



- Se disuelven 100 mg (0,3 mmol) de ácido 4-[4-(2-metilcarbamoilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico, 5, en 3 mL de dimetilformamida y se mezclan con 61 mg (0,3 mmol) de 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro, 57 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida y 45,3 mg (0,3 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua y el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de fases normal (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 25 mg (17%), 6, cristales amarillos
- Tiempo de retención de HPLC tr [min]: 3.64
- condiciones: gradiente 3.5 min
- 10 tasa de flujo: 1.5 ml/min de 80:20 a 0:100 [H<sub>2</sub>O/acetonitrilo]
- H<sub>2</sub>O o acetonitrilo contiene 0.0 1 % de TFA
- Columna: Chromolith SpeedROD RP 18 e 50-4.6
- De manera análoga se obtienen los compuestos a continuación:
- 15 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-cloro-3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.65; EI m/z 515;
- N-metilamida de ácido 4-{4-[5-(3-cloro-4-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.48;
- N-metilamida de ácido 4-{4-[5-(2-metoxi-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.54;
- 20 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-cloro-4-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.49; EI m/z 461;
- N-metilamida de ácido 4-{4-[5-(3-cloro-6-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.46;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-cloro-6-metoxi-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.47; EI m/z 477;
- 25 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-metoxi-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.55; EI m/z 510;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2,5-dimetoxi-4-cloro-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.46; EI m/z 507;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-brom-3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.70; EI m/z 559;
- 30 N-metilamida de ácido N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.50; EI m/z 480;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-ter.-butil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.67; EI m/z 469;
- 35 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.63; EI m/z 481;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-cloro-3-metil-6-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.63; EI m/z 491;
- N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2,4-dimetoxi-5-trifluormetoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.69; EI m/z 540;
- 40 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-dimetilamino-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 3.77; EI m/z 524;

N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-(2-metilamino-etoxi)-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 2.65; EI m/z 500;

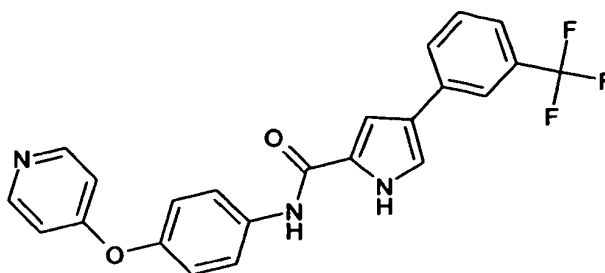
N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 2.45; EI m/z 514;

- 5 N-metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, tr 2.34; EI m/z 527.

## Ejemplo 2

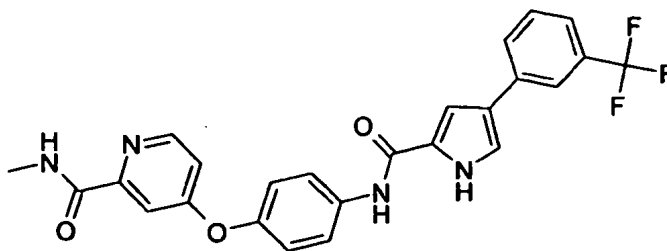
De manera análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos

N-[4-(piridin-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido 4-(3-Trifluormetil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico



10

N-metilamida de ácido 4-[4-({1-[4-(3-Trifluormetil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanoil}-amino)-fenoxi]-piridin-2-carboxílico



N-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

N-[4-(piridin-4-iloxi) fenil]-amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

- 15 N-metilamida de ácido 4-[4-({1-[4-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanoil}-amino)-fenoxi]-piridin-2-carboxílico,

N-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

N-(3-trifluormetilfenil)-amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

N-(4-cloro-fenil)-amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

N-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amida de ácido 4-(4-metilsulfonil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico,

- 20 N-metilamida de ácido 4-[4-({1-[4-(4-Metilsulfonil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanoil}-amino)-metil]-fenoxi]-piridin-2-carboxílico,

N-3-(piridin-4-iloxi)-benzilamida de ácido 4-(4-metilsulfonil-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

## Ejemplo A: viales para inyección

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

**5 Ejemplo B: Supositorios**

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

**Ejemplo C: Solución**

- 10 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 mL de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Ungüento**

- 15 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**

- 20 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 comprimen de manera usual para formar tabletas de tal modo que cada tableta contenga 10 mg.

**Ejemplo F: Grageas**

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

**Ejemplo G: Cápsulas**

- 25 2 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina dura de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg.

**Ejemplo H: Ampollas**

- 30 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, en condiciones estériles se liofiliza y se sellan de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

N-Metilamida de ácido 4-{4-[5-(4-cloro-3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-cloro-3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

5 N-Metilamida de ácido 4-{4-[5-(3-cloro-4-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{4-[5-(2-metoxi-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-cloro-4-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{4-[5-(3-cloro-6-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-cloro-6-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

10 N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-metoxi-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2,5-dimetoxi-4-cloro-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-brom-3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-ter.-butil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

15 N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(4-cloro-3-metil-6-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2,4-dimetoxi-5-trifluormetoxi-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

20 N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-dimetilamino-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-(2-metilamino-etoxi)-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

25 N-Metilamida de ácido 4-{3-[5-(2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-5-metil-fenilcarbamoil)-1H-pirrol-3-il]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico,

así como sus solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedades hiperproliferativas y no hiperproliferativas.

35 4. Uso según la reivindicación 3, en cuyo caso la enfermedad es cáncer.

5. Uso según la reivindicación 3, en cuyo caso la enfermedad no es del tipo canceroso.

6. Uso según la reivindicación 5, en cuyo caso las enfermedades que no son de tipo canceroso se seleccionan del grupo compuesto por psoriasis, artritis, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, infección por *Helicobacter Pylori*, influenza A, hiperplasia de próstata benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia.
- 5 7. Uso según la reivindicación 3 o 4, en cuyo caso las enfermedades se seleccionan del grupo compuesto por melanoma, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.
- 10 8. Uso según la reivindicación 3, en cuyo caso las enfermedades se seleccionan del grupo de artritis, restenosis; trastornos fibróticos; trastornos de la proliferación celular mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo al trasplante de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación, tumores sólidos, artritis reumatoidea, nefropatía diabética y enfermedades neurodegenerativas.
- 15 9. Uso según la reivindicación 3, en cuyo caso las enfermedades se seleccionan del grupo de artritis reumatoidea, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, intestino irritable, fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y trastornos angiogénicos.