

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 324**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2005 E 05806225 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **18.07.2007 EP 1807416**

54 Título: **Piridinureas de nicotinamida como inhibidores de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

30 Prioridad:

03.11.2004 EP 04090420

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.01.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BOHLMANN, ROLF;
HABEREY, MARTIN;
HESS-STUMPP, HOLGER;
HUTH, ANDREAS;
INCE, STUART;
KRÜGER, MARTIN y
THIERAUCH, KARL-HEINZ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 394 324 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piridinureas de nicotinamida como Inhibidores de la Cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar (VEGF).

5 La invención se refiere a nuevas piridinureas de antranilamida como inhibidores de la cinasa del receptor de VEGF, su producción y uso como agentes farmacéuticos para prevenir o tratar enfermedades que son provocadas por angiogenia persistente.

10 Se sabe que muchas enfermedades están asociadas con la angiogenia persistente, por ejemplo, enfermedades tales como crecimiento de tumores o metástasis; soriasis; artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, endometriosis, angiofibroma; enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome trombótico microangiopático, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales y arteriosclerosis.

15 La linfangiogenia es un proceso que acompaña al crecimiento de tumores y metástasis. Es importante en linfedema, linfangiectasia, linfangioma y linfangiosarcoma y en la enfermedad asmática, donde los vasos linfáticos se sobreexpresan de manera crónica en el pulmón.

20 La angiogenia persistente está inducida por el factor VEGF vía sus receptores. Para que el VEGF ejerza esta acción, es necesario que el VEGF se una al receptor y que se induzca una fosforilación de tirosina.

25 La inhibición directa o indirecta del receptor de VEGF se puede usar para prevenir o tratar tales enfermedades y otras angiogenias patológicas y afecciones de permeabilidad vascular inducidas por VEGF, tales como vascularización tumoral. Por ejemplo, se sabe que el crecimiento de tumores puede ser inhibido por receptores solubles y anticuerpos contra el VEGF, siendo un ejemplo para lo último Avastin® cuyo modelo de tratamiento se ha introducido en el tratamiento del cáncer humano.

30 Las amidas del ácido antranílico eficaces en el tratamiento de: soriasis; artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trombótico, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, arteriosclerosis, lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón, en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener abiertos los vasos, tales como, por ejemplo, stents, se han referido en la patente internacional WO 00/27820.

35 Las amidas del ácido antranílico que son eficaces en el tratamiento de crecimiento de tumores o metástasis, soriasis, sarcoma de Kaposi, reestenosis, tales como, por ejemplo, reestenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Hodgkin, leucemia; artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trombótico, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, arteriosclerosis, lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón, en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos, tales como, por ejemplo, stents, como agentes inmunodepresores, como soporte en curación sin cicatriz, en queratosis senil y en dermatitis de contacto también se han referido en la patente internacional WO 04/13102.

40 Hay, sin embargo, un deseo de producir compuestos que sean tan eficaces como sea posible en un intervalo tan amplio de indicaciones como sea posible. Es deseable un bloqueo constante de transducción de las señales mediadas por VEGF para reducir la angiogenia persistente y linfangiogenia. Los compuestos adecuados para tratamiento a más largo plazo deberían presentar poco o ningún potencial de interacción fármaco-fármaco. Las isoenzimas del Citocromo P450 desempeñan un papel fundamental en la degradación de los agentes farmacéuticos. El problema se complica también por el hecho de que los pacientes pueden expresar diferentes cantidades relativas de las isoenzimas. Una inhibición de estas isoenzimas puede dar como resultado interacciones indeseables de agentes farmacéuticos, especialmente en el caso de pacientes con múltiples patologías (pacientes con múltiples enfermedades). Por ejemplo, la inhibición de las isoenzimas del Citocromo P450 responsables de la metabolización del agente precursor podía conducir a concentraciones sistémicas tóxicas. Existe un problema adicional en el tratamiento asociado con otras medicaciones, según lo cual la inhibición de las isoenzimas del Citocromo P450 responsables de la metabolización de las co-medicaciones podía conducir a concentraciones sistémicas tóxicas de la co-medicación. Este es el caso en especial para citostáticos co-administrados en el caso de tratamiento del cáncer.

65

sustituido con un grupo $-OR^5$; preferiblemente es hidrógeno o $-CH_3$; más preferido en particular hidrógeno y

- 5 R^2 y R^9 junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , halo-alquilo C_1-C_6 u $=O$, según lo cual el alquilo C_1-C_{12} opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo $-OR^5$; preferiblemente junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5-7 miembros, preferiblemente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , halo-alquilo C_1-C_6 u $=O$, según lo cual el alquilo C_1-C_{12} opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo $-OR^5$; más preferiblemente junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros, opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , halo-alquilo C_1-C_6 u $=O$, según lo cual el alquilo C_1-C_{12} opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo $-OR^5$;
- 20 R^4 es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo; preferiblemente alquilo C_1-C_{12} ; más preferiblemente $-CH_3$;
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 o halo-alquilo C_1-C_6 , preferiblemente $-CH_3$ o hidrógeno; más preferiblemente hidrógeno;
- 25 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , halo-alquilo C_1-C_6 , arilo o $-NR^7R^8$; preferiblemente alquilo C_1-C_{12} o $-NR^7R^8$; más preferiblemente $-CH_3$;
- 30 R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, $-SO_2R^6$, $-COR^6$, arilo, cicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_{12} , halo-alquilo C_1-C_{12} o alcoxi C_1-C_{12} , según lo cual el alquilo C_1-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido con $-OR^5$ o $-N(CH_3)_2$ o R^7 y R^8 también se pueden elegir de tal manera que se proporcione un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros, preferiblemente un anillo de cicloalquilo de 4-7 miembros, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, ciano, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , halo-alquilo C_1-C_6 , $=O$, $-OR^5$, $-COR^6$, $-SR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^6$, preferiblemente R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, COR^6 , $-SO_2R^6$, alquilo C_1-C_{12} , más preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_{12} ; más preferiblemente hidrógeno o $-CH_3$,
- 40 y también isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y sales de los mismos.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos.

- 45 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 50 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogenia persistente y/o enfermedades asociadas con linfangiogenia excesiva.

- 55 En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso en la prevención o el tratamiento de crecimiento de tumores o metástasis; soriasis; sarcoma de Kaposi; reestenosis incluyendo reestenosis inducida por stent; enfermedad de Crohn; enfermedad de Hodgkin; leucemia; artritis incluyendo artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; endometriosis; enfermedades oculares incluyendo retinopatía diabética, glaucoma neovascular; trasplantes de la córnea; enfermedades renales, incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndrome trombotico microangiopático, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, incluyendo cirrosis del hígado; enfermedades proliferativas de las células mesangiales; arteriosclerosis; lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón; en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos, como agente inmunodepresor para soportar curación sin cicatriz; queratosis senil;
- 65 dermatitis de contacto y asma.

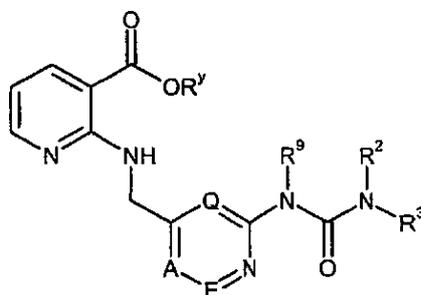
En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso como inhibidores de la cinasa 3 del receptor de VEGF de linfangiogenia.

5 En un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso en un método para el tratamiento del cuerpo del ser humano o de un animal.

10 En un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso en la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de una enfermedad para la que es beneficiosa una inhibición de angiogenia y/o linfangiogenia y/o las cinasas del receptor de VEGF.

15 En un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero, diastereoisómero, enantiómero, tautómero o sal de los mismos para uso como inhibidor de las tirosina cinasas VEGFR-1 y VEGFR-2.

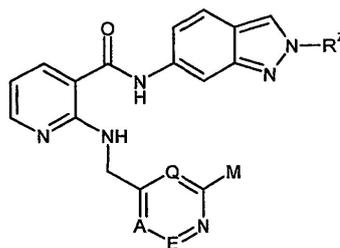
En un décimo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (III):



(III),

25 en que A, E, Q, R², R³ y R⁹, son como se define para la fórmula (I) *supra* y R^y es H o alquilo C₁-C₆, como compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como define *supra*. Preferiblemente R^y es H o alquilo C₁-C₂; más preferiblemente R^y es H o -CH₃.

En un décimo primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (IIIA):



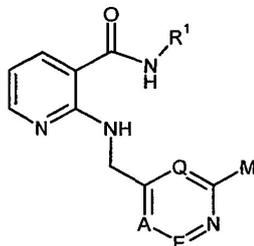
(IIIA)

30 en que A, E, Q, W y son como se define para la fórmula (I) *supra*, R² es alquilo C₁-C₁₂ y M es halógeno, como compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como define *supra*. Preferiblemente, M = un átomo de cloro.

35 En un décimo segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (III), en que A, E, Q, R², R³ y R⁹ son como se define para la fórmula (I) *supra* y R^y es H o alquilo C₁-C₆ o de un compuesto de fórmula general (IIIA), en que A, E, Q, M y R¹ son como se define para la fórmula (I) *supra*, como compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I), *supra*.

40 En un décimo tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que todos los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1, en que un compuesto de fórmula (III), en el que A, E, Q, R², R³ y R⁹ son como se define en la reivindicación 1 y R^y es H o alquilo C₁-C₆, se hace reaccionar con una amina de fórmula R¹NH₂ en que R¹ es como se define en la reivindicación 1.

En un décimo cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que todos los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1, en que un compuesto de fórmula (II):



(II),

5 en la que A, E, Q y R¹ son como se define en la reivindicación 1 y M representa halógeno:

10 (i) primero se convierte en una amina y con posterioridad se convierte en un compuesto de fórmula (I) por reacción con un cloruro de carbamoilo de fórmula CICONR²R³, en el que R² y R³ son como se define en la reivindicación 1; o, alternativamente,

(ii) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R⁹HNCONR²R³, en el que R², R³ y R⁹ son como se define en la reivindicación 1, o, alternativamente,

15 (iii) primero se convierte en una amina y con posterioridad se convierte en un compuesto de fórmula (I) reaccionando primero con un compuesto de fórmula ClCO₂Ph y reaccionando después con un compuesto de fórmula HNR²R³, en el que R² y R³ son como se define en la reivindicación 1. Preferiblemente se prepara un compuesto de fórmula (I) usando el procedimiento (ii).

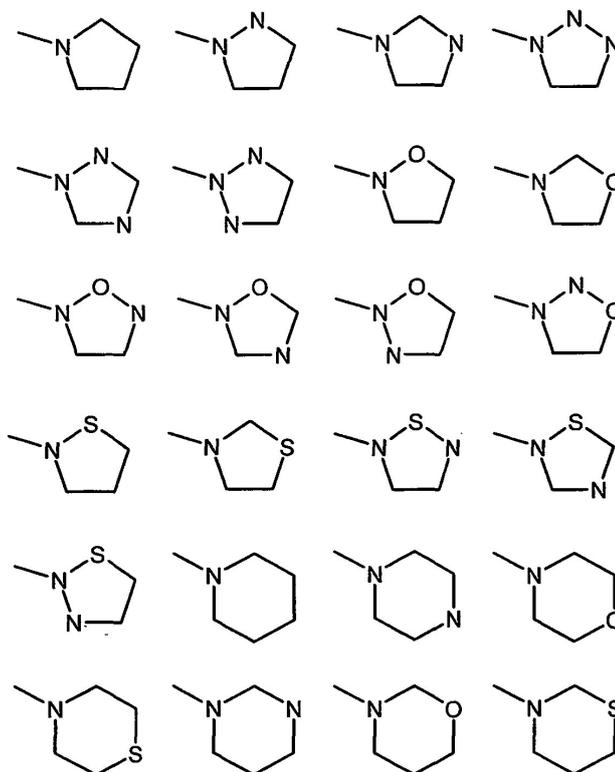
20 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se define en cada caso como un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se define en cada caso como un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi o dodeciloxi.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se define como un anillo alquílico monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo o ciclodecilo y también como anillos bicíclicos o anillos tricíclicos, tales como, por ejemplo, adamantanilo. El grupo cicloalquilo también puede contener, uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, de manera que se forma un anillo heterocicloalquílico.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo", como se usa por todo este texto, por ejemplo como se usa en la definición de "R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros" se define como un anillo alquílico monocíclico que contiene átomos de nitrógeno que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo adicional, tal como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, entendiéndose que dicho átomo de nitrógeno une el anillo heterocicloalquílico al resto de la molécula. Se prefieren anillos heterocicloalquílicos de 3-8 miembros, más preferiblemente anillos heterocicloalquílicos de 4-7 miembros. Incluso son más preferidos anillos heterocicloalquílicos de 5 ó 6 miembros. Por ejemplo, se puede mencionar un anillo heterocicloalquílico tal como uno seleccionado de la siguiente lista:

40



Se entiende que cualquiera de las estructuras anteriores puede contener al menos un heteroátomo adicional, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

5 En particular, se pueden mencionar los siguientes anillos heterocicloalquílicos: tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y tiomorfolina. El anillo heterocicloalquílico puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con, por ejemplo, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ o -SO₂R⁶, -COR⁶, -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵. Se entiende que la sustitución sobre cualquiera de los anillos heterocicloalquílicos ya mencionados puede tener lugar sobre uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo heterocicloalquílico y/o sobre uno cualquiera de los heteroátomos del anillo heterocicloalquílico. Preferiblemente, el anillo heterocicloalquílico está sustituido en uno o dos sitios.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" se define en cada caso como flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferido con flúor para compuestos de fórmula (I) y siendo preferido cloro y bromo como sustituyente M en compuestos de la fórmula (II), (III) o (IIIA).

20 Como se usa en la presente memoria, el término "halo-alquilo C₁-C₆" se define como un grupo alquilo C₁-C₆ en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno, preferiblemente son reemplazados por uno o más átomos de flúor. Se prefiere el grupo CF₃.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se define en cada caso como un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene 2-6, preferiblemente 2-4 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar los siguientes grupos: vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-1-en-3-ilo, but-3-en-1-ilo y alilo.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se define en cada caso como con 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 6-12 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno etc, siendo preferido fenilo.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "C₁-C₁₂", como se usa por todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquilo C₁-C₁₂" y "alcoxi C₁-C₁₂", se tiene que entender como que significa un grupo alquilo o alcoxi con un número finito de átomos de carbono de 1 a 12, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicha terminología "C₁-C₁₂" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en la misma, por ejemplo C₁-C₁₂, C₂-C₁₁, C₃-C₁₀, C₄-C₉, C₅-C₈, C₆-C₇, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆, C₁-C₇, C₁-C₈, C₁-C₉, C₁-C₁₀, C₁-C₁₁; preferiblemente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆;

más preferiblemente C₁-C₃.

De manera similar, como se usa en la presente memoria, el término "C₂-C₆", como se usa por todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno C₂-C₆", se tiene que entender como que significa un grupo alqueno con un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicha terminología "C₂-C₆" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en la misma, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; preferiblemente C₂-C₃.

Además como se usa en la presente memoria, el término "C₁-C₆", como se usa por todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "halo-alquilo C₁-C₆", se tiene que entender como que significa un grupo haloalquilo con un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se tiene que entender además que dicha terminología "C₁-C₆" se tiene que interpretar como cualquier subintervalo comprendido en la misma, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más preferiblemente C₁-C₃.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" como se define en cada caso, es un sistema de anillo aromático que contiene, en el anillo, al menos un heteroátomo que contiene al menos un heteroátomo que puede ser el mismo o diferente y que comprende 3-16 átomos de anillo, preferiblemente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y además en cada caso puede ser benzocondensado. Preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y benzoderivados de los mismos o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc. Más preferiblemente el heteroarilo se selecciona de quinolinilo, isoquinolinilo o indazolilo. Más preferiblemente aún, el heteroarilo es indazolilo.

El grupo arilo y el grupo heteroarilo en cada caso puede estar sustituido de la misma manera o de manera diferente en uno o más sitios con: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -NR⁷R⁸. Se entiende que la sustitución sobre el grupo arilo y el grupo heteroarilo puede tener lugar sobre uno cualquiera de los átomos de carbono del grupo y/o sobre uno cualquiera de los heteroátomos. Preferiblemente el grupo arilo y el grupo heteroarilo están sustituidos en uno o dos sitios.

Si se incluye un grupo ácido, las sales fisiológicamente compatibles de bases orgánicas e inorgánicas son adecuadas como sales, tales como, por ejemplo, las sales alcalinas y las sales alcalino-térricas fácilmente solubles así como N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-amino-metano, aminopropanodiol, base Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Si se incluye un grupo básico, son adecuadas las sales fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico.

Los compuestos de fórmula general (I) según la invención también contienen las posibles formas tautómeras y comprenden los isómeros E o isómeros Z, o, si están presentes uno o más centros estereogénicos, racematos y/o enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, una molécula con un único centro estereogénico puede ser una mezcla de enantiómeros (R, S) o puede ser un único enantiómero (R) o (S). Una molécula con más de un centro estereogénico puede ser una mezcla de diastereoisómeros o puede ser un solo diastereoisómero, según lo cual los diastereoisómeros también pueden existir como mezclas de enantiómeros o enantiómeros solos.

Una realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) en los que A, E y Q son cada uno CH.

En una realización, R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸. En otra realización, R¹ es fenilo, isoquinolinilo, quinolinilo o indazolilo opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸. En una realización preferida, R¹ es indazolilo sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸. En una realización más preferida, R¹ es indazolilo sustituido con alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente con

un átomo de halógeno sustituyente, preferiblemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización incluso más preferida, R¹ es indazolilo sustituido con -CH₃. En una realización incluso más preferida en particular, R¹ es 2-metil-indazolilo.

5 En una realización, R², R³ y R⁹ independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁵ o alcoxi C₁-C₁₂. En una realización preferida R², R³ y R⁹ independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂. En una realización más preferida, R² y R³ independientemente entre sí son hidrógeno o -CH₃ y R⁹ es hidrógeno.

10 En otra realización, R⁹ es hidrógeno y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros, preferiblemente un anillo heterocicloalquílico de 4-7 miembros, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁶, -COR⁶ o -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido también opcionalmente con un grupo -OR⁵. En una realización preferida, R⁹ es hidrógeno y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 5 ó 6 miembros, que no contiene ningún, o contiene al menos un, heteroátomo adicional, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁶, -COR⁶ o -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

En otra realización, R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵ y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵. En una realización preferida, R³ es hidrógeno o -CH₃ y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5-7 miembros, preferiblemente un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵. En una realización más preferida, R³ es hidrógeno y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₁₂. En una realización preferida, R⁴ es -CH₃.

En una realización, R⁵ es -CH₃ o hidrógeno. En una realización preferida, R⁵ es hidrógeno.

En una realización, R⁶ es alquilo C₁-C₁₂ o -NR⁷R⁸. En una realización preferida, R⁶ es alquilo C₁-C₁₂. En una realización más preferida, R⁶ es -CH₃.

En una realización, R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, son: hidrógeno, COR⁶, SO₂R⁶, alquilo C₁-C₁₂. En una realización preferida, R⁷ y R⁸ independientemente entre sí son hidrógeno o -CH₃.

Algunos ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,

2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-N-(3-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,

N-isoquinolin-3-il-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,

N-(1-metil-1 H-indazol-5-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil] amino]-nicotinamida,

(4-[[3-(2-metil-2H-indazol-6-ilcarbamoil)-piridin-2-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,

2-[[2-(3,3-dimetil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-nicotinamida,

N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-((2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-ureido]-piridin-4-ilmetil)-amino)-nicotinamida y

N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida;

así como isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y sales de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como agentes farmacéuticos basados en su actividad inhibidora relativa a la fosforilación de receptores de VEGF. Basándose en su perfil de acción, los compuestos según la invención son adecuados para evitar o tratar enfermedades que están causadas o activadas por angiogenia persistente.

10 Como los compuestos de fórmula (I) se identifican como inhibidores de las tirosina cinasas VEGFR-1 y VEGFR-2, son adecuados en particular para evitar o tratar las enfermedades causadas o activadas por angiogenia persistente esto es provocadas vía el receptor de VEGF o por un aumento en permeabilidad vascular.

15 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de las tirosina cinasas VEGFR-1 y VEGFR-2 o KDR y FLT.

20 El término "enfermedades que son causadas o activadas por angiogenia persistente" se refiere especialmente a enfermedades tales como crecimiento de tumores y metástasis, soriasis, sarcoma de Kaposi, reestenosis, tales como, por ejemplo, reestenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Hodgkin, leucemia; artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular; trasplantes de la córnea; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trombico, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, arteriosclerosis, lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón, en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos, tales como, por ejemplo, stents, como agentes inmunodepresores, para soportar curación sin cicatriz, en queratosis senil, en dermatitis de contacto y en asma.

30 En el tratamiento de lesiones al tejido nervioso, la formación rápida de cicatriz en los sitios de la lesión se puede evitar con los compuestos según la invención, es decir, se evita que se produzca la formación de cicatriz antes de que se reconecten los axones. Así se puede facilitar una reconstrucción de los compuestos de los nervios.

35 La formación de ascitis en pacientes, especialmente pacientes que tienen tumores causados por metástasis, también se puede suprimir con los compuestos según la invención. También se pueden suprimir edemas inducidos por el VEGF.

Mediante un tratamiento con los compuestos de fórmula (I), no sólo se puede conseguir una reducción del tamaño de la metástasis sino también una reducción del número de metástasis.

40 La linfangiogenia desempeña un papel importante en la metástasis linfogénica (Karpanen, T. et al., Cancer Res. 1 de marzo de 2.001, 61 (5): 1.786-90, Veikkola, T., et al., EMBO J. 15 de marzo de 2.001; 20 (6): 1.223-31).

Los compuestos de fórmula (I) también muestran una excelente acción como inhibidores de la cinasa 3 de VEGFR y, por lo tanto, también son adecuados como inhibidores eficaces de la linfangiogenia.

45 Los compuestos de fórmula (I) son así eficaces en la prevención o el tratamiento de enfermedades que están asociadas con linfangiogenia excesiva, tales como linfedema, linfangiectasia, linfangioma y linfangiosarcoma pero también asma. El crecimiento linfático alrededor de los tumores puede facilitar la extensión metastásica de las células malignas que por último mata al paciente. Este proceso se puede impedir de manera eficaz mediante los compuestos de esta invención. Así los compuestos no son sólo eficaces en la inhibición del crecimiento de la metástasis, sino que también pueden ser eficaces en la reducción del número de metástasis.

50 Esta invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de la tirosina cinasa VEGFR-3 (FLT-4).

55 Un objeto más de esta invención es también un agente farmacéutico para evitar o tratar enfermedades que están asociadas con linfangiogenia excesiva, tal como crecimiento de metástasis, linfedema, linfangiectasia, linfangioma y linfangiosarcoma pero también asma.

60 Además, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) general para la preparación de un agente farmacéutico para uso en o para la prevención o el tratamiento de crecimiento de tumores y metástasis, soriasis, sarcoma de Kaposi, reestenosis, tales como, por ejemplo, reestenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Hodgkin, leucemia; artritis, tal como artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular; trasplantes de la córnea; enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trombico, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis

65

del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, arteriosclerosis, lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón, en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos, tales como, por ejemplo, stents, como agentes inmunodepresores, para soportar curación sin cicatriz, en queratosis senil, en dermatitis de contacto y también en asma.

Para usar los compuestos de fórmula (I) como agentes farmacéuticos, los últimos se presentan en la forma de una preparación farmacéutica, que además del ingrediente activo para administración enteral o parenteral contiene materiales portadores inertes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, adecuados, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, comprimidos recubiertos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, por ejemplo como disoluciones, suspensiones o emulsiones. También pueden contener, por otra parte, adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para cambiar la presión osmótica o tampones.

Para administración parenteral, son adecuadas especialmente disoluciones o suspensiones inyectables, especialmente disoluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de ricino polihidroxietoxilado.

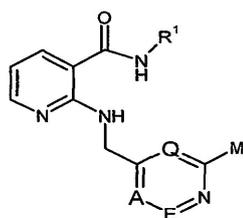
Como sistemas portadores, también se pueden usar adyuvantes tensioactivos tales como sales de ácidos biliares o fosfolípidos de animales o plantas, pero también mezclas de los mismos así como liposomas o componentes de los mismos.

Para administración oral, son adecuados especialmente comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas con talco y/o vehículos hidrocarbonados o aglutinantes, tales como por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o almidón de patata. La administración también se puede soportar en forma líquida, tal como, por ejemplo, como jugo, al que se añade opcionalmente un edulcorante o, si es necesario, una o más sustancias saborizantes.

La dosis de los ingredientes activos puede variar dependiendo del método de administración, edad y peso del paciente, tipo e importancia de la enfermedad que se tiene que tratar y factores similares. La dosis diaria es 0,5-1.000 mg, preferiblemente 50-200 mg, según lo cual la dosis se puede proporcionar como una sola dosis que se tiene que administrar una vez al día o dividida en 2 o más dosis diarias.

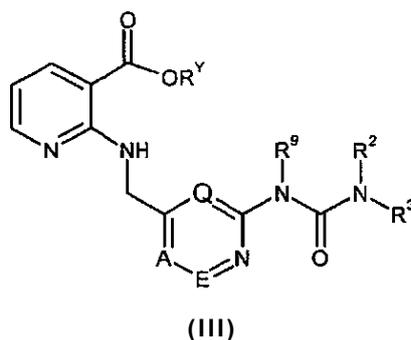
Un objeto más de esta invención es, por lo tanto, un agente farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se obtienen compuestos de fórmula (I), en que un compuesto de fórmula general (II):



(II),

en que A, E, Q y R¹ se definen *supra* en cuanto a la fórmula general (I) y M representa halógeno, (i) primero se convierte en una amina y después, por reacción con un cloruro de carbamoilo de fórmula CICONR²R³ en que R² y R³ se definen *supra* en cuanto a la fórmula general (I), se convierte en una urea de fórmula general (I) o (ii) se hace reaccionar con una urea de fórmula general R⁹HNCONR²R³ en que R², R³ y R⁹ se definen *supra* en cuanto a la fórmula general (I) o (iii) primero se convierte en una amina, después se convierte en un compuesto de fórmula (I) reaccionando primero con un compuesto de fórmula CICO₂Ph y reaccionando después con un compuesto de fórmula HNR²R³, en la que R² y R³ se definen *supra* en cuanto a la fórmula general (I) o un compuesto de fórmula general (III) en que A, E, Q, R², R³ y R⁹ se definen en cuanto a la fórmula general (I) y R¹ representa H o alquilo C₁-C₆, se hace reaccionar con una amina de fórmula general R¹NH₂ en que R¹ se define *supra* en cuanto a la fórmula general (I) :



5 Hay muchos métodos conocidos para el experto en la materia en la bibliografía para formación de amidas. Por ejemplo, es posible partir del correspondiente éster. El éster se puede hacer reaccionar según J. Org. Chem. **1.995**, 8.414 con trimetilaluminio y la correspondiente amina en disolventes tales como tolueno, a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente. Si la molécula contiene dos grupos éster, los dos se convierten en la misma amida. En vez de trimetilaluminio, también se puede usar hexametildisilazida de sodio.

10 Para formación de amidas, sin embargo, también están disponibles todos los procedimientos que son conocidos para el experto en la materia de la química de los péptidos. Por ejemplo, el correspondiente ácido, obtenido a partir del correspondiente éster por saponificación, se puede hacer reaccionar con la amina en disolventes polares apróticos, tales como, por ejemplo, dimetilformamida, vía un derivado de ácido activado, obtenible, por ejemplo, con hidroxibenzotriazol y una carbodiimida, tal como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida, a temperaturas de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a 80°C o también con reactivos preformados, tales como, por ejemplo, HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (Chem. Comm. **1.994**, 201), a temperaturas de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente. La adición de una base tal como N-metilmorfolina, por ejemplo, es necesaria. La formación de amida, también se puede conseguir vía el haluro de ácido, anhídrido de ácido mixto, imidazolida o azida.

25 Se pueden preparar las ureas de aril- o heteroarilaminas por una variedad de métodos conocidos de la bibliografía, conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, se pueden preparar por la reacción de aril- o heteroarilaminas con isocianatos, la reacción de aminas con aril- o heteroaril-carbamatos tales como aril- o heteroaril-fenoxicarbamatos o la reacción de aril- o heteroarilaminas con cloruros de carbamilo sustituidos de manera apropiada o la reacción de un haluro de arilo o heteroarilo con ureas bajo la influencia de catálisis de metales.

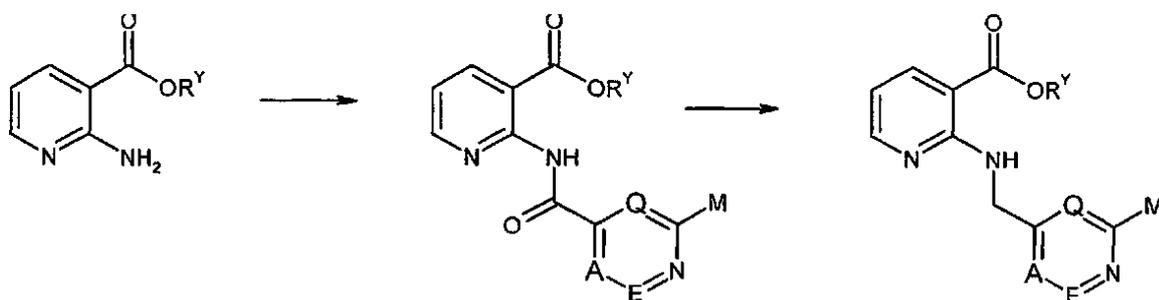
30 Por ejemplo, las ureas de aminopiridinas se pueden preparar haciendo reaccionar una urea con halopiridinas, según lo cual se prefieren cloro y bromopiridinas, bajo la influencia catalítica de complejos de metales, por ejemplo, complejos de paladio o cobre. En el caso de complejos de cobre el uso de cantidades estequiométricas de los complejos de cobre puede ser ventajosa para el resultado de la reacción. Las sales de cobre adecuadas para la reacción son sales de cobre (I) o cobre (II) según lo cual se prefieren las sales de cobre (I) tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I) o yoduro de cobre (I). En el caso de yoduro de cobre (I) es necesaria la adición de un aditivo tal como, por ejemplo, etilendiamina. Los disolventes adecuados para este acoplamiento activado por cobre son dioxano o dimetilformamida, a temperaturas hasta el punto de ebullición de los disolventes, según lo cual se prefieren 120 °C. También es necesaria la adición de una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de cesio. En el caso de catálisis de paladio, se pueden emplear complejos de paladio tales como tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaladio(0). Los disolventes adecuados para la reacción son tolueno, dioxano o dimetilformamida, según lo cual también pueden ser ventajosas mezclas de disolventes para la reacción, a temperaturas desde temperatura ambiente a los puntos de ebullición de los disolventes, según lo cual se prefiere 110°C. También se emplea un coligando tal como BINAP, DPPF o xantphos. También se requiere una base, las bases adecuadas para la reacción son por ejemplo, carbonato de cesio, fosfato de potasio o terc-butóxido de sodio.

45 Los materiales de partida de urea requeridos para el acoplamiento activado por cobre o paladio anterior se pueden preparar a su vez a partir de la reacción de las correspondientes aminas con los correspondientes isocianatos. Disolventes tales como por ejemplo diclorometano o alcohol isopropílico se pueden emplear a temperaturas de 0°C a los puntos de ebullición de los disolventes, según lo cual se prefiere temperatura ambiente.

50 Los ésteres de ácido 2-amino-nicotínico requeridos (fórmula general II, Esquema 1) se pueden preparar por una variedad de métodos. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar ésteres de ácido 2-cloronicotínico conocidos con aminas sustituidas de manera apropiada a elevadas temperaturas, según lo cual se prefiere 120°C. La reacción se puede llevar a cabo sin disolventes. A su vez, se pueden obtener las aminas a partir de los correspondientes nitrilos, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como Níquel Raney. Alternativamente, el nitrilo se puede reducir con reactivos de hidruro de metal tales como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio. Reducciones similares de arilnitrilos a benzilaminas están documentadas en la bibliografía y son

conocidas para el experto en la materia. Una preparación alternativa de los ésteres de ácido 2-amino-nicotínico requeridos se realiza como se indica en líneas generales en el Esquema 1, en que A, E, Q, R¹, R², R³ y R⁹ se definen de la misma manera en cuanto a la fórmula general (I), M es halógeno y R^Y es H o alquilo C₁-C₆. Se puede realizar esterificación de ácido 2-aminonicotínico por una variedad de técnicas muy conocidas, muy conocidas para el experto en la materia. La acilación con un derivado de ácido activado sustituido de manera apropiada, por ejemplo, los correspondientes haluros o anhídridos de ácido, según lo cual se prefiere el cloruro de ácido, en disolventes inertes, por ejemplo, diclorometano, con adición de bases de amina terciaria, por ejemplo trietilamina, con enfriamiento, según lo cual se prefiere enfriamiento a 0°C, suministra los correspondientes derivados de amida. Las amidas se pueden reducir a compuestos de fórmula general (II) empleando un agente reductor adecuado, por ejemplo un complejo de borano tal como complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas que oscilan desde fresca a temperatura ambiente al punto de ebullición de los disolventes, según lo cual se prefiere temperatura ambiente.

Esquema 1



(II)

Los métodos para la preparación de 6-aminoindazoles sustituidos o no sustituidos son conocidos para el experto en la materia, en la bibliografía. Se pueden obtener a partir de la reducción de los correspondientes nitroindazoles vía hidrogenación catalítica u otros métodos de reducción conocidos para el experto en la materia. La N-alquilación de nitroindazoles sustituidos se puede realizar con una variedad de agentes alquilantes conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, la metilación de N-1 o N-2 de un 6-nitroindazol funcionalizado de manera adecuada se puede realizar mediante, por ejemplo, tratamiento con una base, preferiblemente Cs₂CO₃ o NaH y un haluro de metilo, preferiblemente yoduro de metilo en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas que oscilan de 0°C a 50°C, según lo cual se prefiere 50°C. Se pueden preparar 6-nitroindazoles 3-sustituidos por una variedad de métodos. Por ejemplo, se pueden introducir sustituyentes alquilo en la posición 3 por medio de las reacciones de Suzuki clásicas entre un 3-haloindazol apropiado, según lo cual se prefieren los 3-iodoindazoles apropiados y un ácido alquilborónico, según lo cual también se pueden emplear las trialquilboraxinas. Puede ser ventajosa la N-protección del indazol para la reacción. El ácido 6-nitroindazol-3-carboxílico proporciona un material de partida adecuado para sustitución de éster, amida, hidroximetilo y alcoximetilo en la posición 3 del 6-nitroindazol, vía transformaciones conocidas para el experto en la materia, tales como transesterificación, acoplamiento de amidas, reducción o reducción seguida por alquilación. El 6-nitroindazol-3-carbaldehído (preparado por la reacción de 6-nitroindol comercial con NaNO₂ en presencia de ácido clorhídrico acuoso diluido según J. Med. Chem. **2.001**, 44, 7, 1.021) proporciona un precursor útil para ácido 6-nitroindazol-3-carboxílico vía métodos de oxidación conocidos. A su vez, el 6-nitroindazol-3-carbaldehído también se puede convertir en derivados de 3-hidroximetil-6-nitroindazol, 3-alcóximetil-6-nitroindazol o 3-aminometil-6-nitroindazol por transformaciones igualmente clásicas tales como reducción, reducción seguida por alquilación o aminación reductora. También se pueden aplicar tales transformaciones clásicas a la síntesis de otros aminoindazoles sustituidos. Una variedad de nitroindazoles sustituidos está comercialmente disponible, sin embargo, se pueden sintetizar fácilmente vía la reacción de un derivado de 2-amino-nitrotolueno adecuado con, por ejemplo, NaNO₂ y ácido clorhídrico acuoso. Si se requiere, el grupo nitro se puede introducir después de la reacción de ciclación de un derivado de 2-aminotolueno adecuado por química de nitración clásica.

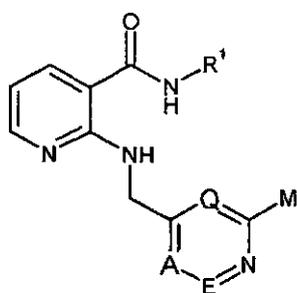
La preparación de aminobenzimidazoles N-alquilados se puede realizar a partir de los correspondientes nitrobenzimidazoles N-alquilados vía química de reducción clásica. La alquilación de un nitrobenzimidazol funcionalizado adecuado, por ejemplo con un haluro de alquilo y una base, suministra nitrobenzimidazoles N1 y N3-alquilados, que se pueden separar y aislar en forma pura por técnicas de purificación clásicas. Por ejemplo, se puede producir 6-amino-1-metil-benzimidazol por la reacción de 5-nitrobenzimidazol comercial con MeI y Cs₂CO₃ en DMF seguido por purificación (de la mezcla resultante de 5- y 6-nitro-1-metil-benzimidazoles) e hidrogenación en presencia de Pd sobre carbón al 10%. De manera similar, la preparación de aminobenzotriazoles N-alquilados también se puede realizar a partir de los correspondientes nitrobenzotriazoles. La alquilación de un nitrobenzotriazol funcionalizado adecuado, por ejemplo con un haluro de alquilo y una base, suministra nitrobenzotriazoles N1-, N2- y N3-alquilados que se pueden separar y aislar en forma pura por técnicas de purificación clásicas. La química de la reducción clásica suministra los correspondientes aminobenzotriazoles. Por ejemplo, se puede preparar 5-amino-2-metil-benzotriazol según un procedimiento de la bibliografía (Eur. J. Med. Chem. **1.992**, 27, 161-166).

La preparación de 3-aminoisoquinolinas que están sustituidas en la posición 7, se puede realizar vía la correspondiente isoquinolina 3-amino-1-bromo-7-sustituida mediante deshalogenación reductora. A su vez se pueden preparar isoquinolinas 3-amino-1-bromo-7-sustituidas por la reacción de un 2-ciano-4-sustituido-bencenoacetonitrilo con HBr en ácido acético. Por ejemplo, se puede preparar 3-amino-7-metoxiisoquinolina en dos etapas (ciclación mediada por HBr seguida por deshalogenación reductora) de 2-ciano-4-metoxi-bencenoacetonitrilo, que se puede preparar según un procedimiento de la bibliografía (Bull. Chem. Soc. Jpn. **1.980**, 53, 10, 2.885-2.890).

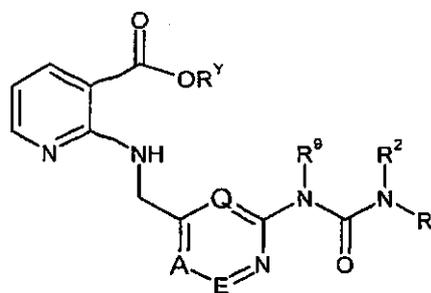
Se pueden preparar 1-alkil-6-amino-quinolin-2-onas por métodos conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, se puede preparar 6-amino-2-metil-quinolin-2-ona según un procedimiento de la bibliografía (J. Chem. Research, Synopses, **1.997**, 310-311).

Se pueden preparar quinolinas 2-amino-3,6-disustituidas por una serie de procedimientos. Por ejemplo, la reacción de la sal de litio (generada con una base tal como diisopropilamida de litio) de un fosfonato de cianometildialquilo sustituido de manera adecuada con un derivado de 2-nitrobenzaldehído sustituido de manera adecuada en un disolvente adecuado, tal como THF, suministra un derivado de acrilonitrilo adecuado que se puede ciclar a la quinolina 2-amino-3,6-disustituida deseada por tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hierro en ácido acético.

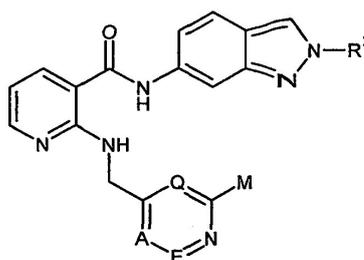
Los compuestos de las fórmulas generales II, III y IIIA :



(II),



(III),



(IIIA)

en que A, E, Q, R¹, R², R³ y R⁹ se definen de la misma manera en cuanto a la fórmula general (I), R^Z es alquilo C₁-C₁₂, M es halógeno y R^Y es H o alquilo C₁-C₆, proporcionan compuestos intermedios valiosos para la preparación de los compuestos inventivos de fórmula general (I) y, son por lo tanto también objetos de la invención. El uso de compuestos de fórmula (II) y (III) en la producción de un compuesto de fórmula (I), así como el procedimiento descrito anteriormente usando estos compuestos en la producción de un compuesto de fórmula (I) son también objetos de la invención.

Ejemplos

Producción de los compuestos según la invención.

Los siguientes ejemplos explican la producción de los compuestos según la invención sin que se limite el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Abreviaturas

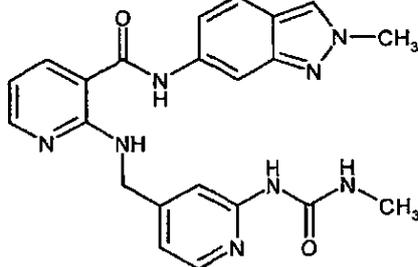
ES 2 394 324 T3

Las siguientes abreviaturas usadas en la invención presentan los siguientes significados:

5	Salmuera	disolución acuosa saturada de cloruro de sodio
	Cl ⁺	ionización química (NH ₃)
	DCE	1,2-dicloroetano
10	DMF	N,N-dimetilformamida
	d ₆ -DMSO	d ₆ -dimetilsulfóxido
15	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ES ⁺	ionización de electropulverización de modo positivo
20	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
25	RMN de ¹ H	espectroscopía de resonancia magnética nuclear del protón: Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
	Hex	n-hexano
30	LC-ES ⁺	cromatografía líquida / ionización de electropulverización de modo positivo
	LDA	Diisopropilamida de litio
35	MeOH	metanol
	m	multiplete
	P.f.	punto de fusión
40	EM	espectrometría de masas
	m/z	relación carga/masa
45	Pd ₂ dba ₃	complejo de tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaladio(0)-cloroformo
	ta	temperatura ambiente
	TR	tiempo de retención (LC)
50	s	singlete
	THF	tetrahidrofurano
55	t	triplete
	Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

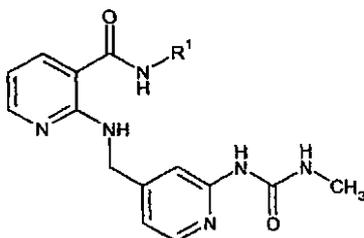
Ejemplo 1.0

Preparación de N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida



5 Una suspensión de 2-metil-2H-indazol-6-ilamina [Davies *J. Chem. Soc.*; **1.955**; 2.412-2.419] (809 mg, 5,5 mmol) en DCE (13,5 ml) se trató a 0°C consecutivamente con, trimetilaluminio (2 M) en tolueno (4,23 ml, 8,46 mmol), éster metílico del ácido 2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (1,34 g, 4,23 mmol) y DCE (20 ml). Se puso la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó durante 10 horas a 85°C (temperatura del baño).
 10 Al enfriarse se vertió la reacción en disolución de tartrato de sodio-potasio acuoso (150 ml) y se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Elución en gradiente: 100% de CH₂Cl₂ a 90% CH₂Cl₂/10% MeOH) para proporcionar N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida (964 mg, 53%) como un sólido; P.f. 205-207 °C.

15 Los siguientes ejemplos se prepararon por analogía con el Ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotínico y la correspondiente amina:



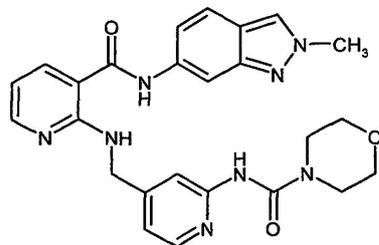
20

Ejemplo N°	R ¹	MW	P.f. [°C]
1,1		444,42	206-207
1,2		430,47	228-229
1,3		427,47	191-192
1,4		430,47	219-220

Ejemplo 2.0

Preparación de (4-[[3-(2-metil-2H-indazol-6-ilcarbamoil)-piridin-2-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico

5



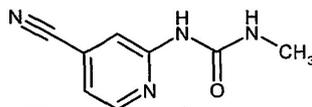
Una mezcla de 2-[[3-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-nicotinamida (200 mg, 0,51 mmol), Pd₂dba₃ (5,2 mg, 0,0051 mmol), xantphos (9,1 mg, 0,0153 mmol), carbonato de cesio (169 mg, 0,54 mmol) y amida del ácido morfolin-4-carboxílico (332 mg, 2,55 mmol) en dioxano (12,1 ml) y DMF (4,1 ml) bajo nitrógeno, se agitó a 110 °C durante 11 horas. Se realizó una segunda reacción por duplicado. Se combinaron las dos reacciones, se diluyeron con disolución de hidrogenocarbonato de sodio, acuosa, diluida y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron *a vacío*. Se consiguió purificación por cromatografía sobre gel de sílice para desorción súbita Isolute® (Separtis) para proporcionar (4-[[3-(2-metil-2H-indazol-6-ilcarbamoil)-piridin-2-ilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico (119 mg) que se purificó además por recristalización de EtOAc; RMN de 1H (300 MHz, d₆-DMSO) 10,2 (1H, s); 9,06 (1H, s); 8,45 (1H, t); 8,22 (1H, s); 8,03-8,13 (4H, m); 7,73 (1H, s); 7,62 (1H, d); 7,27 (1H, dd no resuelto); 6,89 (1H, dd no resuelto); 6,67 (1H, dd); 4,62 (2H, d); 4,10 (3H, s); 3,52 (4H, t); 3,39 (4H, t).

Los siguientes ejemplos se prepararon por analogía con el Ejemplo 2.0 a partir del correspondiente derivado de 2-cloropiridina y la correspondiente urea:

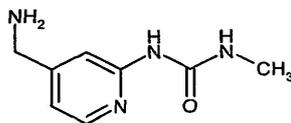
Ejemplo N°	Estructura	M	RMN de H (d ₆ -DMSO)
2,1		444,50	δ (600 MHz) 10,25 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,48 (1H, t); 8,27 (1H, s); 8,15-8,17 (1H, m); 8,08-8,13 (3H, m); 7,77 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,29 (1H, d); 6,90 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 4,65 (2H, d); 4,14 (3H, s); 2,91 (6H, s).
2,2		513,60	δ (600 MHz) 10,22 (1H, s); 9,06 (1H, s); 8,50 (1H, t); 8,25 (1H, s); 8,05-8,17 (4H, m); 7,65 (1H, d); 7,37-7,40 (1H, m); 7,27-7,31 (1H, m); 6,85 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 4,62 (2H, d); 4,13 (3H, s); 3,49-3,57 (1H, m); 2,58-2,65 (2H, m); 2,17 (3H, s); 2,02-2,11 (2H, m); 1,78-1,83 (2H, m); 1,37-1,46 (2H, m).
2,3		442,48	δ (300 MHz) 10,23 (1H, s); 8,49 (1H, t); 8,27 (1H, s); 8,09-8,19 (5H, m); 7,65 (1H, d); 7,30 (1H, dd no resuelto); 7,11 (1H, s); 6,92 (1H, d); 6,69 (1H, dd); 4,65 (2H, d); 4,12 (3H, s); 3,97 (2H, t); 3,38 (2H, t).

Producción de compuestos de partida e intermedios

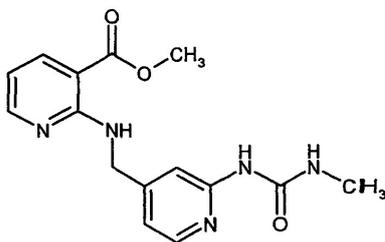
Si no se describe la producción de los compuestos intermedios, los últimos se conocen o se pueden producir de manera análoga a compuestos o procedimientos conocidos que se describen en la presente memoria o en la patente internacional WO 2004/013102.

Ejemplo 3.1**Preparación de 1-(4-ciano-piridin-2-il)-3-metil-urea**

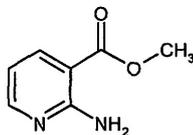
Una mezcla de 2-cloro-isonicotinonitrilo [Talík et al. *Rocz. Chem.*; 29; **1.955**; 1.019, 1.025.] (13,9 g, 0,1 mol), Pd₂dba₃ (2,0 g, 2 mmol), Xantphos (3,6 g, 6,22 mmol), carbonato de cesio (39,1 g, 120 mmol) y metilurea (37,04 g, 0,5 mol) en dioxano (800 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó durante 8 horas a 130°C (temperatura del baño). Al enfriarse la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente: 100% hexano a 100% EtOAc) para proporcionar 1-(4-ciano-piridin-2-il)-3-metil-urea (12,1 g) como un sólido; P.f. 203-204°C.

Ejemplo 3.2**Preparación de 1-(4-aminometil-piridin-2-il)-3-metil-urea**

Una disolución de 1-(4-ciano-piridin-2-il)-3-metil-urea (12,0 g, 11,4 mmol) en THF (80 ml) se trató con níquel Raney (0,5 g) puesta bajo una atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica) durante 8 horas a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Elución en gradiente: 100% CH₂Cl₂ a 85% / 15% CH₂Cl₂ / MeOH) para proporcionar 1-(4-aminometil-piridin-2-il)-3-metil-urea (4,8 g) como un sólido.

Ejemplo 3.3**Preparación de éster metílico del ácido 2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotínico**

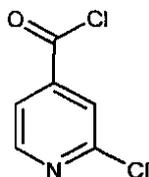
Una mezcla de 1-(4-aminometil-piridin-2-il)-3-metil-urea (3,8 g, 21,1 mmol) y éster metílico del ácido 2-cloro-nicotínico [Mann et al. *J. Chem. Soc.*; **1.952**; 2.057, 2.060] (1,78 g, 10,4 mmol) se calentó durante 1 hora a 120°C. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Elución en gradiente: 100% CH₂Cl₂ a 93% CH₂Cl₂ / 7% MeOH) para proporcionar éster metílico del ácido 2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (2,06 g); P.f. 145-146 °C.

Ejemplo 4.1**Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-nicotínico**

5

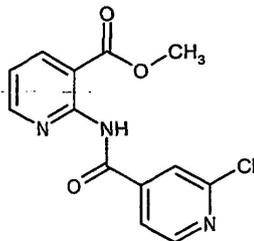
A una suspensión agitada de ácido 2-amino-nicotínico (12,15 g, 87,95 mmol) en una mezcla de MeOH (175 ml) y THF (500 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió una disolución de trimetilsilildiazometano (2 M en hexano, 50 ml, 99,5 mmol) gota a gota. Después de terminación de la reacción, se retiraron los compuestos volátiles *a vacío* y se trituro el producto bruto con diisopropil éter, se filtró y se secó para proporcionar éster metílico del ácido 2-amino-nicotínico (10,44 g) como un sólido amarillo.

10

Ejemplo 4.2**15 Preparación de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo**

20

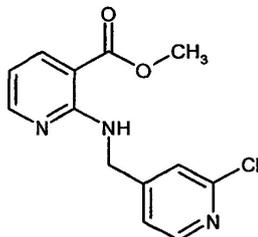
Una mezcla de ácido 2-cloro-isonicotínico (15 g, 95,2 mmol) y cloruro de tionilo (90 ml) se calentó a 100 °C. Después de terminación de la reacción, se concentró la mezcla *a vacío*. Se retiró cloruro de tionilo residual por destilación azeotrópica con tolueno, para proporcionar cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (15,33 g).

Ejemplo 4.3**25 Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-nicotínico**

30

35

Se trató una mezcla agitada y enfriada (0°C) de éster metílico del ácido 2-amino-nicotínico (11 g, 72,3 mmol) en diclorometano secuencialmente con trietilamina (11 ml, 79,5 mmol) y una disolución de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (12,73 g, 72,3 mmol) en diclorometano, de manera que el volumen total de disolvente fuera 80 ml. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y cuando terminó la reacción se enfrió rápidamente por adición de agua. Se separó y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron *a vacío*. El residuo se suspendió en hexano caliente, se filtró mientras estaba caliente y se recristalizó el sólido resultante de EtOH, para proporcionar éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-nicotínico (12,76 g); RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) 11,47 (1H, s); 8,62-8,67 (2 H, m); 8,20 (1H, dd no resuelto); 7,99 (1H, s); 7,89 (1H, dd no resuelto); 7,43 (1H, dd); 3,72 (3H, s).

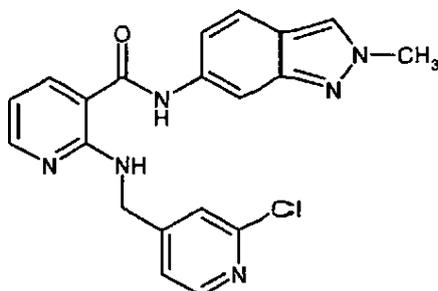
Ejemplo 4.4**Preparación de éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico**

5

Se trató una disolución agitada de éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-nicotínico (4 g, 13,72 mmol) en THF seco (60 ml), bajo nitrógeno, con complejo de borano - sulfuro de dimetilo (disolución 2 M en THF, 34 ml, 68,6 mmol). Cuando terminó la reacción, se vertió cuidadosamente la mezcla en MeOH y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 30 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se repartió el residuo entre disolución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. Se consiguió purificación por cromatografía sobre gel de sílice de desorción súbita Isolute® (Separtis) para proporcionar éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (0,76 g); RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) 8,47 (1H, t); 8,30 (1H, d); 8,23 (1H, dd no resuelto); 8,13 (1H, dd no resuelto); 7,38 (1H, s); 7,30 (1H, d); 6,68 (1H, dd); 4,73 (2H, d); 3,85 (3H, s).

10

15

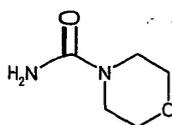
Ejemplo 4.4**20 Preparación de 2-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-nicotinamida**

25

30

A una suspensión agitada y enfriada (0 °C) de 2-metil-2H-indazol-6-ilamina (1,52 g) en DCE (6 ml), bajo nitrógeno, se añadió trimetilaluminio (disolución 2 M en tolueno, 5 ml, 9,37 mmol). Esta mezcla se añadió gota a gota a una disolución agitada y enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido 2-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (1,45 g, 5,21 mmol) en DCE (14,7 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y enfriar rápidamente vertiéndola en disolución de tartrato de sodio-potasio acuosa. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con disolución acuosa diluida de ácido cítrico, disolución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró a vacío para proporcionar 2-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-nicotinamida (1,58 g); RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) 10,26 (1H, s); 8,40 (1H, t); 8,28 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,06-8,12 (3H, m); 7,62 (1H, d); 7,35 (1H, s); 7,30 (1H, dd no resuelto); 7,27 (1H, dd no resuelto); 6,68 (1H, dd); 4,67 (2H, d); 4,10 (3H, s).

35

Ejemplo 5.0**Preparación de amida del ácido morfolin-4-carboxílico**

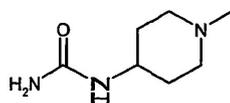
40

A una disolución agitada de morfolina (1,3 ml, 15 mmol) en isopropanol (30 ml) a ta se añadió isocianato de trimetilsililo (2,8 ml, 21 mmol) y la disolución resultante agitada durante la noche antes de que se retiraran los compuestos volátiles a vacío para proporcionar amida del ácido morfolin-4-carboxílico (2,0 g, cuant.) como un sólido;

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) 6,00 (2H, s); 3,51-3,54 (4H, s); 3,23-3,26 (4H, s).

Ejemplo 5.1

5 Preparación de (1-metil-piperidin-4-il)-urea



Se preparó (1-metil-piperidin-4-il)-urea a partir de 1-metil-piperidin-4-ilamina e isocianato de trimetilsililo, por analogía con el Ejemplo 5.0; RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) 5,86 (1H, d); 5,32 (2H, s); 3,21-3,38 (1H, m); 2,58-2,67 (2H, m); 2,11 (3H, s); 1,88-1,98 (2H, m); 1,65-1,72 (2H, m); 1,22-1,35 (2H, m).

Los siguientes ejemplos detallan la actividad biológica y el uso de los compuestos de la invención sin que se limite el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

15 Inhibición de la Cinasa KRD (VEGFR-2)

Se midió la actividad de la cinasa con una construcción de fusión del dominio cinasa GST de la cinasa KDR según el siguiente protocolo para obtener curvas de respuesta a la concentración. Se añadieron componentes a una placa de microtítulo en la siguiente secuencia: 10 µl de inhibidor en tres veces la concentración final [DMSO al 3% en tampón (TrisCl 40 mM pH 7,5; DTT 1 mM, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 10 mM, Polietilenglicol 20000 2,5 Promille)] y 10 µl de mezcla sustrato [24 µM ATP, 24 µg/ml poli(Glu₄Tyr) en tampón, actividad específica aprox. 500 cpm/pmol ³²P-γATP]. Se inició la reacción por adición de 10 µl de preparación de enzima diluida de manera apropiada en tampón que contenía vanadato 10 µM. Después de incubación durante exactamente 10 min la reacción se detuvo por adición de 10 µl de disolución de detención (AEDT 250 mM). Se transfirieron 10 µl de la mezcla de reacción a filtros de fosfocelulosa. Los filtros se lavaron en ácido fosfórico al 0,1%, se secaron antes de que se aplicara centelleador meltilex (Wallac, Perkin-Elmer) y se contó la radioactividad.

Autofosforilación VEGFR-3

Se pusieron en placas MVEC (1,5x10⁶/pozo) de un número de pases bajo en placas de 48 pozos recubiertas con colágeno G en medio completo (incluyendo EGM-2, BD-Clonotech). 5 h después, se cambió el medio por EBM-2 sin EGM-2 pero conteniendo BSA al 0,2% (EBM escaso). 12 h después se retiró el medio, se añadieron 250 µl de EBM-2 escaso y las respectivas diluciones de compuesto en 50 µl de EBM-2 escaso. Las disoluciones se mezclaron cuidadosamente y se dejaron durante 5 min a 4°C antes de la adición de 200 µl de EBM-2 escaso que contenía VEGF-C (la concentración final en el ensayo es 5 nM; Reliatech, Braunschweig). Se mezcló la disolución después cuidadosamente y se incubó durante 15 min a temperatura ambiente. Se retiró el medio y se lavaron las células dos veces con PBS/vanadato 2 mM, frío. Se lisaron después las células con 100 µl de tampón Duschl [Hepes 50 mM pH 7,2; NaCl 150 mM; MgCl₂ 1 mM; 1,5 Tritón X-100 al 1,5%; Na-Pirofosfato 10 mM; Na-Fluoruro 100 mM; glicerol al 10% + (recién añadido antes del experimento) Ortovanadato 2 mM y 1 comprimido por 50 ml Completo (Roche # 1836145)].

Para el ELISA, se recubrieron - placas MTP (# 3204006 Zinser)- de Fluoronic MaxiSorp durante la noche a 4°C con anticuerpo Flt-4 (Flt-4 (C-20) # sc-321 Santa Cruz); 1 µg/ml en tampón de recubrimiento: Na₂CO₃ pH 9,6 100 µl/pozo). Después de lavados x3 con tampón de lavado (Tween 20 al 0,1% en Na₂HPO₄ pH 7,4) los pozos se incubaron con 250 µl de tampón de bloqueo (Roti Block 1/10 de Roth, Karlsruhe durante 1 h a temperatura ambiente). Los lavados x3 con tampón de lavado fueron seguidos por adición de lisados de células e incubación durante la noche a 4°C. Después se lavaron 3x los pozos, se añadió anticuerpo anti-fosofotirosina acoplado a HRP (16-105; UPSTATE; dilución 1/20.000 en TBST+3% Top Block # 37766, Fluka) y se incubó durante la noche a 4°C. El lavado con tampón de lavado (x6) precedió a la adición de reactivo ELISA de quimioluminiscencia BM # 1582950 (Roche) y la medición de la luminiscencia.

Inhibición de citocromo P450

Se realizó inhibición de la isoenzima de Citocromo P450 según la publicación de Crespi et al. (Anal. Biochem., **1997**, *248*, 188-190) con uso de las isoenzimas de Citocromo P 450, humanas, expresada en baculovirus/célula de insecto, (2C9 y 2C19).

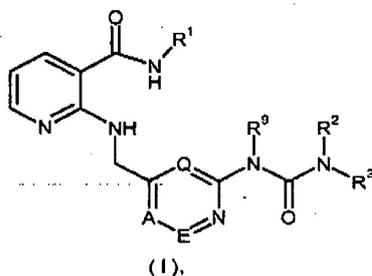
Los resultados seleccionados se presentan en la siguiente tabla:

Ejemplo	CI50 KDR-Cinasa (VEGFR-2) (nM)	CI50 CYP 2C9 (µM)	CI50 CYP 2C19 (µM)
3,30 De la patente internacional WO 04/13102	10	0,9	1,7
3,40 de la patente internacional WO 04/13102	40	1,1	2,3
3,41 de la patente internacional WO 04/13102	27	5,7	1,5
3,36 de la patente internacional WO 04/13102	98	1,2	9,0
1,0	10	11,7	>30,0
2,0	29	>30,0	>30,0

5 Las ventajas de los compuestos de la invención comparado con compuestos conocidos se pueden demostrar fácilmente por los estudios anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) :



5 en la que :

A, E y Q independientemente entre sí, son CH o N, según lo cual sólo está contenido en el anillo un máximo de dos átomos de nitrógeno;

10 R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸;

15 R², R³ y R⁹ independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁵ o alcoxi C₁-C₁₂; o

20 R⁹ es hidrógeno y

R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales y que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁶, -COR⁶ o -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵; o

25 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵; y

30 R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵;

35 R⁴ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo;

40 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ o halo-alquilo C₁-C₆;

45 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo o -NR⁷R⁸;

50 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, son hidrógeno, -SO₂R⁶, -COR⁶, arilo, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₁₂ o alcoxi C₁-C₁₂, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con -OR⁵ o -N(CH₃)₂ o R⁷ y R⁸ también se pueden elegir de tal manera que se proporcione un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -COR⁶, -SR⁴, -SOR⁴ o -SO₂R⁶,

y también diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y sales de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A, E y Q son cada uno CH.

55 3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es fenilo, isoquinolilo, quinolinilo o

indazolilo opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es indazolilo sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, aralquilo, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, ciano-alquilo C₁-C₆, =O, -SO₂R⁶, -OR⁵, -SOR⁴, -COR⁶, -CO₂R⁶ o -NR⁷R⁸, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ puede estar sustituido con -OR⁵ o -NR⁷R⁸.

10 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es indazolilo sustituido con alquilo C₁-C₁₂, que tiene opcionalmente un sustituyente átomo de halógeno.

15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es indazolilo sustituido con -CH₃.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es 2-metil-indazolilo.

20 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R², R³ y R⁹ independientemente entre sí, son hidrógeno o el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁵ o alcoxi C₁-C₁₂.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R², R³ y R⁹ independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂.

25 10. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R² y R³ independientemente entre sí, son hidrógeno o -CH₃ y R⁹ es hidrógeno.

• 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁹ es hidrógeno y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 3-8 miembros, que puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales y que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁶, -COR⁶ o -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

35 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R⁹ es hidrógeno y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 5 ó 6 miembros, que no contiene ningún heteroátomo adicional o contiene al menos un heteroátomo adicional y que puede estar opcionalmente sustituido en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, ciano, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆, =O, -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁶, -COR⁶ o -CO₂R⁶, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

40 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵ y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

50 14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ es hidrógeno o -CH₃ y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

55 15. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ es hidrógeno y R² y R⁹ junto con los dos átomos de nitrógeno a que están unidos forman un anillo saturado de 5 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además en uno o más sitios de la misma manera o de manera diferente con: halógeno, alquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, halo-alquilo C₁-C₆ u =O, según lo cual el alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente también puede estar sustituido con un grupo -OR⁵.

60 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₁₂.

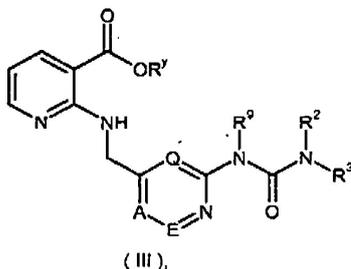
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R⁴ es -CH₃.

65 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R⁵ es -CH₃ o hidrógeno.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R⁵ es hidrógeno.
20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R⁶ es alquilo C₁-C₁₂ o -NR⁷R⁸.
- 5 21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R⁶ es alquilo C₁-C₁₂.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R⁶ es -CH₃.
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, son hidrógeno, -COR⁶, -SO₂R⁶ o alquilo C₁-C₁₂.
- 10 24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, son hidrógeno o -CH₃.
- 15 25. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,
- 2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-N-(3-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 20 N-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,
- N-isoquinolin-3-il-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,
- 25 N-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-[[2-(3-metil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida,
- (4-[[3-(2-Metil-2H-indazol-6-ilcarbamoil)-piridin-2ilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,
- 2-[[2-(3,3-dimetil-ureido)-piridin-4-ilmetil]-amino]-N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-nicotinamida,
- 30 N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-([3-(1-metil-piperidin-4-il)-ureido]-piridin-4-ilmetil)-amino)-nicotinamida y
- N-(2-metil-2H-indazol-6-il)-2-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida;
- 35 así como isómeros, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y sales de los mismos.
26. Un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
- 40 27. Un agente farmacéutico que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
28. Un agente farmacéutico según las reivindicaciones 26 ó 27, para uso en la prevención o en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogenia persistente y/o enfermedades asociadas con linfangiogenia excesiva.
- 45 29. Un agente farmacéutico según las reivindicaciones 26 ó 27, para uso en la prevención o el tratamiento de crecimiento de tumores o metástasis; soriasis; sarcoma de Karposi; reestenosis incluyendo reestenosis inducida por stent; enfermedad de Crohn; enfermedad de Hodgkin; leucemia; artritis incluyendo artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; endometriosis; enfermedades oculares incluyendo retinopatía diabética, glaucoma neovascular; trasplantes de la córnea; enfermedades renales, incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome trombótico microangiopático, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, incluyendo cirrosis del hígado; enfermedades proliferativas de las células mesangiales; arteriosclerosis; lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón; en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos, como agente inmunodepresor para soportar curación sin cicatriz; queratosis senil; dermatitis de contacto y asma.
- 50 30. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para la preparación de un agente farmacéutico para la prevención o el tratamiento del crecimiento de tumores y metástasis, soriasis, sarcoma de Kaposi, reestenosis, reestenosis inducida por stent, endometriosis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Hodgkin, leucemia; artritis, artritis reumatoide, hemangioma, angiofibroma; enfermedades oculares, retinopatía diabética, glaucoma neovascular; trasplantes de la córnea; enfermedades renales, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trómbico, rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, cirrosis del hígado, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, arteriosclerosis, lesiones al tejido nervioso y para inhibir la reoclusión de los vasos después de tratamiento de catéter con balón, en prótesis vasculares o se usan después de dispositivos mecánicos para mantener los vasos abiertos,
- 60
- 65

tales como stents, como agentes inmunodepresores, para soportar curación sin cicatriz; en queratosis senil; en dermatitis de contacto y también en asma.

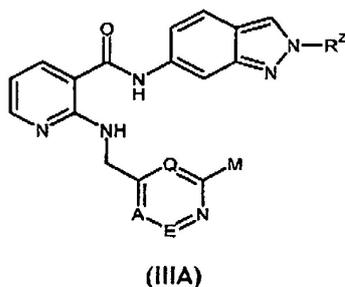
31. Un compuesto de fórmula general (III):



5 en que A, E, Q, R², R³ y R⁹, son como se define en la fórmula (I) y R^y es H o alquilo C₁-C₆, como compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

10 32. Un compuesto según la reivindicación 31, en el que R^y es H o alquilo C₁-C₂.

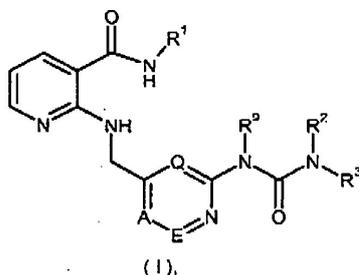
33. Un compuesto de fórmula general (III A) :



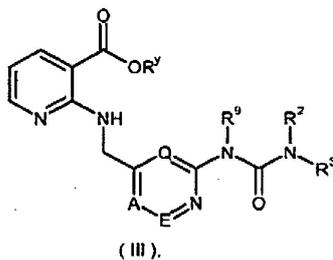
15 en que A, E, Q y R¹ son como se define para la fórmula (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, R² es alquilo C₁-C₁₂ y M es halógeno, como un compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

20 34. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 31, 32 ó 33, como compuesto intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

35. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

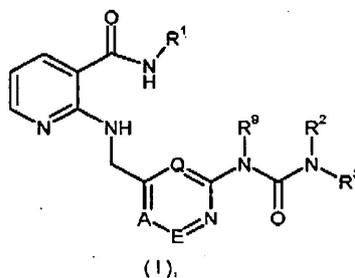


25 en el que todos los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1, en que un compuesto de fórmula (III):

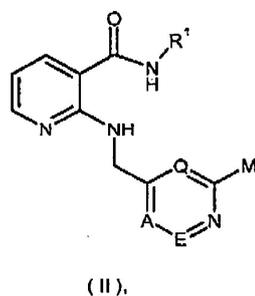


como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 31 ó 32, se hace reaccionar con una amina de fórmula R^1NH_2 en que R^1 es como se define en la reivindicación 1.

5 36. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



en el que todos los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1, en que un compuesto de la fórmula (II):



10 en el que A, E, Q, W, X y R^1 son como se define en la reivindicación 1 y M representa halógeno:

15 (i) primero se convierte en una amina y con posterioridad se convierte en un compuesto de fórmula (I) por reacción con un cloruro de carbamoilo de fórmula $ClCONR^2R^3$, en el que R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 o alternativamente,

(ii) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^9HNCONR^2R^3$, en el que R^2 , R^3 y R^9 son como se define en la reivindicación 1 o alternativamente,

20 (iii) primero se convierte en una amina, después se convierte en un compuesto de fórmula (I) reaccionando primero con un compuesto de fórmula $ClCO_2Ph$ y reaccionando después con un compuesto de fórmula HNR^2R^3 , en el que R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1.

25 37. Un procedimiento según la reivindicación 35, en el que el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^9HNCONR^2R^3$, en el que R^2 , R^3 y R^9 son como se define en la reivindicación 1.