

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 023**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2010 E 10703564 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2391366**

54 Título: **Bencimidazoles sustituidos para el tratamiento de astrocitomas**

30 Prioridad:

**29.01.2009 US 148117 P**

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

**18.02.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STUART, DARRIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 396 023 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**

Bencimidazoles sustituidos para el tratamiento de astrocitomas

La presente invención se refiere al uso de bencimidazoles sustituidos para el tratamiento y preparación de un medicamento para el tratamiento de astrocitomas.

5 Antecedentes de la invención

10 Los astrocitomas son tumores primarios del sistema nervioso central que se presentan principalmente y rara vez se diseminan fuera del parénquima del SNC contenido dentro de la bóveda craneal. Los astrocitomas "son neoplasias del SNC en las cuales el tipo de célula predominante se deriva de un astrocito y representan aproximadamente el 75% de los tumores neuroepiteliales. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una pauta de cuatro niveles de clasificación histológica de los astrocitomas, en un esfuerzo para eliminar la confusión en cuanto a los diagnósticos. Estos incluyen astrocitomas de bajo grado (I y II), y formas más agresivas tales como el astrocitoma anaplásico (grado III) y glioblastoma multiforme (grado IV).

15 Los astrocitomas grado I de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo los astrocitomas pediátricos (astrocitoma pilomixóide, astrocitomas pilocíticos, xantoastrocitomas pleomórficos, astrocitomas de células gigantes subependimales, y subependimomas) son tumores poco frecuentes que a menudo se puede curar mediante la extirpación quirúrgica del tumor (resección). Incluso si el cirujano no es capaz de eliminar todo el tumor, puede permanecer inactivo o ser tratado exitosamente con radiación.

Los tumores de grado II se definen como gliomas infiltrantes - las células tumorales penetrar en los alrededores de un cerebro normal, haciendo más difícil una cura quirúrgica.

20 La mayoría de los pacientes con glioma de grado II (oligodendrogliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas mixtos) son gente joven que a menudo se presentan con convulsiones. El promedio de supervivencia varía con el tipo de célula del tumor. Las personas con oligodendrogliomas tienen un mejor pronóstico que aquellos con oligoastrocitomas mixtos que tienen un mejor pronóstico que alguien con un astrocitoma. Otros factores que influyen en la supervivencia son la edad (entre más jóvenes, mejor) y el estado funcional (capacidad para realizar tareas de la vida diaria). Debido a la naturaleza infiltrante de estos tumores, las recurrencias son relativamente comunes. Dependiendo del paciente, la radiación o la quimioterapia después de la cirugía es una opción.

25 La mayoría de los gliomas de grado II eventualmente se convierten en tumores más agresivos (grado III o IV) y no se puede curar con cirugía y radioterapia. Un enfoque práctico consiste en remover la mayor cantidad de tejido anormal posible sin causar daño neurológico. La investigación ha demostrado que la terapia de radiación empezando inmediatamente después del diagnóstico retrasa la recurrencia en comparación con el inicio de la radiación cuando existe evidencia de crecimiento tumoral.

30 Los pacientes con astrocitoma anaplásico (grado III) a menudo se presentan con convulsiones, deficiencias neurológicas, dolores de cabeza o cambios en el estado mental. El tratamiento estándar inicial es remover la mayor cantidad de tumor posible sin agravar las deficiencias neurológicas. La radioterapia ha demostrado prolongar la supervivencia y es un componente estándar del tratamiento. En general, el promedio de supervivencia está entre dos y tres años. No existe ningún beneficio probado para la quimioterapia auxiliar (que complementa otros tratamientos) para este tipo de tumor. Aunque la temozolomida es efectiva para el tratamiento de astrocitoma anaplásico recurrente, su papel como un adyuvante para la terapia de radiación no se ha probado.

El glioblastoma multiforme (grado IV) es el tumor cerebral primario más común y más maligno.

40 Los astrocitomas de bajo grado (I y II) se encuentran entre los menos comunes de todos los tumores cerebrales reportados, menos del 6%, mientras que el de más alto grado (IV), también conocido como glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral maligno principal del SNC y el segundo más frecuente. A pesar de la incidencia relativamente baja de los astrocitomas con respecto a otros cánceres humanos, los grados más altos (III y IV) representan tasas dispares de mortalidad. La supervivencia promedio de las víctimas de GBM que renunciar al tratamiento es de aproximadamente 90 días, e incluso con terapias quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia agresivas se extiende sólo a unos doce meses, mientras que la supervivencia a largo plazo (al menos cinco años) cae por debajo del 3%.

50 Una tomografía computarizada (TC) o imágenes de resonancia magnética (IRM) son necesarias para caracterizar la magnitud de estos tumores (tamaño, localización, consistencia). La TC suele mostrar distorsión de los ventrículos tercero y lateral con desplazamiento de las arterias cerebrales anterior y media. Se requiere de un análisis histológico para diagnóstico de clasificación.

5 En la primera etapa de diagnóstico, el médico hará una historia de los síntomas y realizará un examen neurológico básico, que incluye un examen de la vista y pruebas de visión, de equilibrio, de coordinación y del estado mental. Luego, el médico solicitará una tomografía computarizada (TC) e imágenes de resonancia magnética (IRM) del cerebro del paciente. Durante una exploración de una TC, se toman rayos X del cerebro del paciente desde muchas direcciones diferentes; éstos se combinan mediante un ordenador, produciendo una imagen en sección transversal del cerebro. Para obtener una IMR, el paciente se relaja en un instrumento tipo túnel mientras el cerebro es sometido a cambios de campo magnético. Se produce una imagen basada en el comportamiento de las moléculas de agua del cerebro en respuesta a los campos magnéticos. Un tinte especial puede ser inyectado en una vena antes de estas exploraciones para proporcionar contraste y hacer que los tumores sean más fáciles de identificar.

10 Si se encuentra un tumor, será necesario que un neurocirujano realice una biopsia del mismo. Esto implica simplemente la remoción de una pequeña cantidad de tejido tumoral, que se envía entonces a un neuropatólogo para el examen y la estadificación. La biopsia puede ser hecha antes de la extirpación quirúrgica del tumor o la muestra puede ser tomada durante la cirugía. La estadificación de la muestra del tumor es un método de clasificación que ayuda al médico a determinar la gravedad del astrocitoma y decidir sobre las mejores opciones de tratamiento. El neuropatólogo tipifica el tumor mediante la búsqueda de células atípicas, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, y por los indicadores de división celular llamados figuras mitóticas.

20 Para los astrocitomas de grado bajo, la extirpación del tumor generalmente permitirá la supervivencia funcional durante muchos años. En algunos reportes, la supervivencia a los 5 años ha sido superior del 90% con tumores bien resecaados. De hecho, una intervención amplia de condiciones de bajo grado es una cuestión controvertida. En particular, los astrocitomas pilocíticos son cuerpos comúnmente indolentes que puedan permitir una función neurológica normal. Sin embargo, dejar desatendidos estos tumores pueden llegar a experimentar una transformación neoplásica. Hasta la fecha, la resección completa de astrocitomas de grado alto es imposible debido a la infiltración difusa de células tumorales en el parénquima normal. Por lo tanto, los astrocitomas de alto grado inevitablemente se repiten después de una cirugía / tratamiento inicial y generalmente se tratan del mismo modo que el tumor inicial. A pesar de décadas de investigación terapéutica, la intervención curativa es todavía inexistente para los astrocitomas de alto grado; la atención al paciente en última instancia, se centra en el tratamiento paliativo.

30 La familia Ras de protooncogenes (N-Ras, K-Ras, y H-Ras) y B-Raf, que codifica una serina/treonina quinasa regulada por Ras con propiedades oncogénicas y son componentes esenciales del módulo de señalización de las proteína quinasa activadas por Ras/mitógeno (MAPK) como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/513.959, sirven como mediadores de transducción de señales que promueven el crecimiento celular, la diferenciación, y las señales de supervivencia. Ras activada existe en un estado enlazado a GTP, y la inactivación se produce después de la hidrólisis de GTP a GDP. Las mutaciones de Ras están asociadas con varios tumores malignos humanos y resultan en una disminución de la tasa de hidrólisis de GTP, que conducen a una activación sostenida.

40 Las intervenciones terapéuticas dirigidas a estas rutas de señalización secuencia abajo representan un posible enfoque para el tratamiento de los astrocitomas. Véase Knobbe C., et al. Mutation analysis of the Ras pathway genes NRAS, HRAS, KRAS and BRAF in glioblastomas, *Acta Neuropathol* (2004) 108: 467 - 470; Pfister S., et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas, *The Journal of Clinical Investigation* (2008), Volumen 118, No. 5: 1739 - 1749; Karajannis M., et al. Treatment of Pediatric Brain Tumors, *J. Cell Physiol.* 217: 584 - 589, 2008; Jones D., et al. Tandem Duplication Producing a Novel Oncogenic BRAF Fusion Gene Defines the Majority of Pilocytic Aastrocyomas, *Cancer Res* 2008; 68: (21). Noviembre 1, 2008.

45 Benzamidazoles como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7.071.216 y en la solicitud de patente de Los Estados Unidos No. 11/513.959 son pequeñas moléculas inhibitoras de quinasa Raf que se ha demostrado que inhiben preferentemente la ruta de señalización Raf/MEK/ERK en las células tumorales que expresan formas mutantes activadas de Ras o B-Raf.

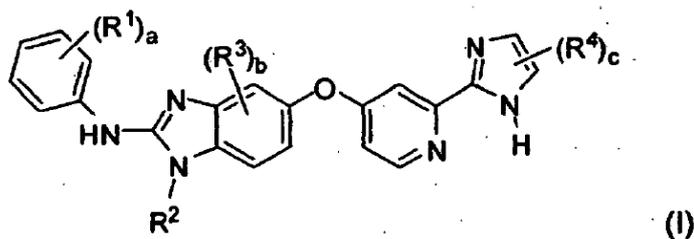
Como un inhibidor de la ruta de señalización Raf/MEK/ERK, los derivados de bencimidazol tienen el potencial para ser de beneficio en el tratamiento de los astrocitomas.

Breve descripción de los dibujos

50 Como se muestra en la Figura 1, las células VEGF-CHO representan la angiogénesis inducida.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al uso de bencimidazoles de fórmula (I), (en lo sucesivo "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL").



en donde,

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

5  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo (alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ ) carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclo alquilcarbonilo, fenilo y heteroarilo;

10 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo (alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo (alcoxi  $C_{1-6}$ );

a es 1, 2, 3, 4 o 5;

b es 0, 1, 2 o 3; y

c es 1 o 2;

15 o un tautómero o estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero o estereoisómero para uso en el tratamiento o la prevención de los astrocitomas.

Los términos generales usados anteriormente aquí y en lo sucesivo preferiblemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

20 En otros aspectos, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con Raf en un sujeto humano o animal que requiera de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) efectivo para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer. Una cantidad de agentes anticancerígenos adecuados para ser utilizados como agentes terapéuticos de combinación se contemplan para uso en los métodos de la presente invención. En efecto, la presente invención contempla, pero no se limita a la

25 administración de numerosos agentes anticancerígenos, tales como agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos, por ejemplo, ribozimas; polipéptidos, por ejemplo, enzimas; fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes de alquilación, antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica, por ejemplo, interferones, por ejemplo, IFN- $\alpha$ , etc.; y las interleucinas, por ejemplo, IL-2, etc., agentes adoptivos de

30 inmunoterapia; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales, por ejemplo, ácido retinoico completamente trans, etc.; reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; inhibidores de angiogénesis, y similares. Numerosos otros ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias contra el cáncer adecuados para la coadministración con los compuestos descritos de fórmula (I), (II) o (III) son conocidos por aquellos capacitados en la técnica.

35 En realizaciones preferidas, los agentes anticancerígenos para ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación; inhibidores de quinasa, por ejemplo, inhibidor de la quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de la quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), inhibidor de la quinasa receptora del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibidor de la quinasa receptora I del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGFR), e inhibidores de la

40 quinasa Bcr-Abl, tales como STI-571, Gleevec y Glivec; moléculas antisentido; anticuerpos, por ejemplo, herceptina y rituxan; antiestrógenos, por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno; antiandrógenos, por ejemplo, flutamida, bicalutamida,

finasteride, aminoglucetamida, ketoconazol y corticosteroides; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID por sus siglas en inglés); y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer, por ejemplo, irinotecano (camptosar), CPT-11, fludarabina (fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, doxubicina, taxotere o taxol; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y estaurosporina, y similares.

En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de fórmula (I), (II) o (III) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticancerígenos.

10 "Inhibidor de Raf" se utiliza aquí para referirse a un compuesto que presenta una IC<sub>50</sub> con respecto a la actividad de la quinasa Raf de no más de aproximadamente 100 μM y más típicamente no más de aproximadamente 50 μM, como se mide en el ensayo de filtración de Raf/Mek descrito en general aquí más adelante. Las isoformas preferidas de la quinasa Raf en las que se demostrará que los compuestos de la presente invención inhiben, incluyen A-Raf, B-Raf, y C-Raf (Raf-1). "IC<sub>50</sub>" es aquella concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima, por  
 15 ejemplo, la quinasa Raf, a la mitad del nivel máximo. Se ha descubierto que los compuestos representativos de la presente invención exhiben actividad inhibidora frente a Raf. Los compuestos de la presente invención exhiben preferiblemente una IC<sub>50</sub> con respecto a Raf de no más de aproximadamente 10 μM, más preferiblemente, no más de aproximadamente 5 μM, incluso más preferiblemente no más de aproximadamente 1 μM, y lo más preferiblemente, no más de aproximadamente 200 nM, medido en los ensayos de quinasa Raf descritos aquí.

20 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo saturados que no contienen heteroátomos, e incluye grupos alquilo de cadena recta, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Alquilo también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena recta, incluyendo pero no limitados a los siguientes que se suministran a modo de ejemplo: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 25 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y otros. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. La frase "alquilo C<sub>1-12</sub>" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a doce átomos de carbono. La frase "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono.

30 "Alcoxi" se refiere a RO-, en donde R es un grupo alquilo. La frase "alcoxi C<sub>1-3</sub>", como se usa aquí, se refiere a RO-, en donde R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi y similares.

"(Alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo" se refiere al éster -C(=O)-OR, donde R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

"Aminocarbonilo" se refiere aquí al grupo -C(O)-NH<sub>2</sub>.

35 "Alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>" se refiere al grupo -C(O)-NRR', donde R es alquilo C<sub>1-6</sub> y R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-.

"Carboxilo" se refiere a -C(=O)-OH.

"Ciano", "carbonitrilo" o "nitrilo" se refieren a -CN.

40 "Carbonitrilo(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo mono o policíclico. Los grupos cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo.

45 "Halo(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un radical alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno. Un grupo halo(alquilo C<sub>1-6</sub>) más preferido es trifluorometilo.

"Halo(alquil C<sub>1-6</sub>) fenilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido con un grupo halo(alquilo C<sub>1-6</sub>).

"Halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno. Un grupo halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>) más preferido es el grupo trifluorometoxi.

"Halo(alquil C<sub>1-6</sub>) sulfonilo" y "halo(alquil C<sub>1-6</sub>) sulfanilo" se refieren a la sustitución de los grupos sulfonilo y sulfanilo con grupos halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), en donde sulfonilo y sulfanilo son como se definen en la presente memoria.

- 5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un anillo aromático siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de grupos heteroarilo tienen de 5 a 14 átomos en el anillo e incluyen, por ejemplo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, diazapinilo, furanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

- 15 "Heterocicloalquilo" se refiere aquí a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Las fracciones heterocicloalquilo representativas incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo y similares.

"(Alquil C<sub>1-6</sub>) heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

"Heterocicloalquil(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con heterocicloalquilo.

"Heterocicloalquilcarbonilo" se refiere aquí al grupo -C(O)-R<sup>10</sup>, en donde R<sup>10</sup> es heterocicloalquilo.

- 20 "(Alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilcarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-R<sup>11</sup>, en donde R<sup>11</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>) heterocicloalquilo.

"Hidroxi" se refiere a -OH.

"Hidroxi(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

"Hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo)" se refiere a un grupo alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo sustituido con hidroxilo.

- 25 "Sulfonilo" se refiere aquí al grupo -SO<sub>2</sub>-.

- 30 "Sulfanilo" se refiere aquí al grupo -S-. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> en la que R<sup>12</sup> es alquilo. "Alquilsulfanilo" se refiere a un sulfanilo sustituido de la estructura -SR<sup>12</sup> en la que R<sup>12</sup> es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo empleados en compuestos de la presente invención incluyen (alquil C<sub>1-6</sub>) sulfonilo y (alquil C<sub>1-6</sub>) sulfanilo. Por lo tanto, los grupos típicos incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo y metilsulfanilo (es decir, donde R<sup>12</sup> es metilo), etilsulfonilo, y etilsulfanilo (es decir, donde R<sup>12</sup> es etilo), propilsulfonilo, y propilsulfanilo (es decir, donde R<sup>12</sup> es propilo) y similares.

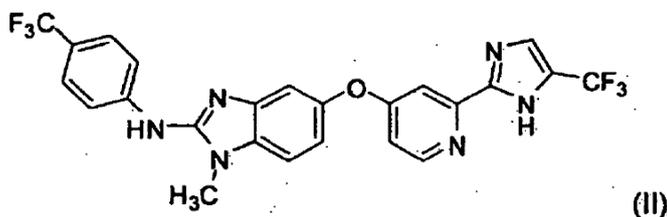
- 35 "Grupo protector de hidroxilo" se refiere a grupos protectores para un grupo OH. El término, como se usa aquí, se refiere también a la protección del grupo OH de un ácido COOH. Grupos protectores de hidroxilo adecuados, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, muchos de tales grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York (1999). Tales grupos protectores de hidroxilo incluyen éteres de alquilo C<sub>1-6</sub>, éteres de bencilo, éteres de p-metoxibencilo, éteres de sililo y similares.

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente.

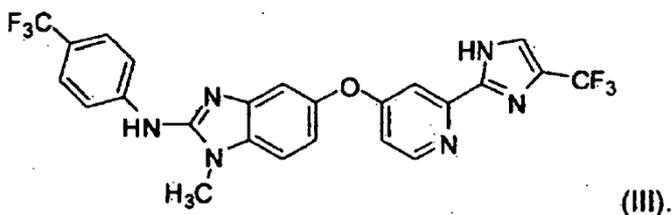
- 40 Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena recta, la sustitución puede tener lugar ya sea dentro de la cadena, por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo y similares, o en el extremo de la cadena, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares. Los sustituyentes sustituidos pueden ser de cadena recta, ramificada o arreglos cíclicos de carbono o heteroátomos unidos covalentemente.

- 45 Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles, por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos flúor o un átomo de halógeno sustituido con otro átomo de halógeno. Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por la persona capacitada en la técnica.

- Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) y el proceso para su fabricación se divulgan en la patente de los Estados Unidos No. 7.071.216, la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/513.959 y la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/513.745 que se incorporan a la presente solicitud por referencia. Un compuesto preferido es la 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1 H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1 H-bencimidazol-2-il)-(4-trifluorometilfenil)-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma de fórmula (II):



o un tautómero del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero que tiene la fórmula (III):



- 10 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, las Patentes Internacionales, por ejemplo, IMS World Publications.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL poseen propiedades terapéuticas, que los hacen útiles para tratar los astrocitomas.

- 15 La presente invención se refiere por lo tanto al uso de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los astrocitomas.

La presente invención más particularmente se refiere al uso de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los astrocitomas.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de los astrocitomas, que comprende administrar a un mamífero que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

- 25 Preferiblemente la presente invención proporciona un método para el tratamiento de mamíferos, especialmente humanos, que sufren de astrocitomas que comprende administrar a un mamífero que requiera de tal tratamiento una cantidad inhibitoria de 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il} - (4-trifluorometil-fenil)-amina (compuesto (II)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL para la preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de astrocitomas.

- 30 En la presente descripción, el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico como preventivo, así como tratamiento curativo o supresor de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes enfermos. Este término incluye además el tratamiento para el retraso de la progresión de la enfermedad.

El término "curativo", como se usa aquí, significa eficacia para tratar episodios en curso que implican astrocitomas.

El término "profiláctico" se refiere a la prevención de la aparición o recurrencia de enfermedades que implican astrocitomas.

- 35 El término "retraso en el progreso", como se usa aquí, significa la administración del compuesto activo a pacientes

que están en una etapa previa o en una fase temprana de la enfermedad a ser tratada, en la que se diagnostica a los pacientes, por ejemplo, una forma previa de la enfermedad correspondiente o donde los pacientes están en una condición, por ejemplo durante un tratamiento médico o una condición que resulta de un accidente, bajo la cual es probable que se desarrolle la enfermedad correspondiente.

- 5 Este rango imprevisible de propiedades significa que el uso de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL son de particular interés para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de astrocitomas.

Para demostrar que los DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL son particularmente adecuados para el tratamiento de astrocitomas con buen margen terapéutico y otras ventajas, se puede llevar a cabo los ensayos clínicos de una forma conocida para la persona capacitada.

- 10 La dosificación precisa de DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL a ser empleada para inhibir y/o tratar astrocitomas depende de varios factores que incluyen al anfitrión, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, el modo de administración. El compuesto de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier ruta, incluyendo en forma oral, parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratumoral, o rectal, o por vía enteral. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se administra oralmente, preferiblemente en una dosificación diaria de 1 - 300 mg/kg de peso corporal o, para primates más grandes, una dosis diaria de 50 - 5000 mg, preferiblemente 500 - 3000 mg.

Usualmente, se administra inicialmente una pequeña dosis y la dosificación se incrementa gradualmente hasta determinar la dosificación óptima para el huésped bajo tratamiento. El límite superior de dosificación es el impuesto por los efectos secundarios y puede determinarse por medio de ensayo para el huésped que está siendo tratado.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de otros adyuvantes farmacéuticos convencionales y administrarse por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, en forma de tabletas, cápsulas, comprimidos oblongos, etc. o por vía parenteral, por ejemplo, intraperitoneal o intravenosa, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enterales y parenterales pueden prepararse por medios convencionales.

- 25 Los DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL se pueden usar solos o combinados con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo para uso en estas patologías. Los compañeros de combinación incluyen compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no están limitados a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulo; compuestos de alquilación; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos / que disminuyen la actividad de una proteína o de una quinasa lipídica y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bifosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de la proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteínas de husillo de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina / clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

- 45 El término "inhibidor de aromatasa", como se usa aquí, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limitan a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimidea piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada LENTARON. Fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada AFEMA. Anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el
- 55 tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se usa aquí, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos

- 5 al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4.659.516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores de estrógenos positivos, por ejemplo, tumores de mama.
- 10 El término "anti-andrógeno", como se usa aquí, se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4.636.505.
- 15 El término "agonista de gonadorelina", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 4.100.274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ZOLADEX. Abarelix se puede formular, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.843.901.
- 20 El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada HYCAMTIN.
- 25 El término "inhibidor de la topoisomerasa II", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, las antraciclinas, como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ETOPOPHOS. El tenipósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ADRIBLASTINA o ADRIAMICINA. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FARMORUBICINA. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada NOVANTRON.
- 30 El término "agente activo de microtúbulo" se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulina incluyendo, pero sin limitarse a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de los mismos. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada VINBLASTINA R. P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FARMISTINA. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se divulgan en el documento WO 98/10121, la patente de los Estados Unidos No. 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Son especialmente preferidos los epotilona A y / o B.
- 35 El término "agente alquilante", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada HOLOXAN.
- 40 El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Este incluye compuestos divulgados en el documento WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxietil) [2-(1H-indol-3-il) etil]-amino] metil] fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1 H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además, incluye especialmente ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).
- 45 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y

antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed . La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada GEMZAR.

5 El término "compuesto de platino", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada CARBOPLAT. Oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ELOXATIN.

10 El término "compuestos que dirigen / disminuyen la actividad de una proteína o de una quinasa lipídica; o la actividad de una proteína o de fosfatasa lipídica; o más compuestos antiangiogénicos", como se usa aquí, incluye, pero no está limitado a, la proteína tirosina y / o serina quinasa y / o inhibidores de treonina quinasa o inhibidores de quinasa lipídica, por ejemplo,

15 a) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los PDGFR, especialmente los compuestos que inhiben al receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

20 c) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-IR), tales como compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad del IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor de IGF-I, tal como aquellos compuestos divulgados en el documento WO 02/092599, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4;

25 e) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Axl;

f) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret;

g) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit / SCFR, por ejemplo, imatinib;

30 h) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa c-kit - (parte de la familia PDGFR), tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;

35 i) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros e la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de Parke Davis; o dasatinib (BMS-354825);

40 j) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia Raf y de la proteína quinasa C (PKC) de serina / treonina quinasas, miembros de la MEK1, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; limofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como los divulgados en el documento WO 00/09495; Los FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

45 k) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular (Mr <1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de compuestos bencilidienmalonitrilo o de la clase S-arilbencenomalonitrilo o bisustrato  
50 quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste de Tirfostina A23/RG-

50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555, AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil éster del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil) metil] amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina);

5 l) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor de tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tal como los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa EGF, por ejemplo, el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se enlazan con EGF o con ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales  
10 genérica y específicamente divulgados en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ej. 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, la patente de los Estados Unidos No. 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347, por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774, WO 96/33980, por ejemplo, el compuesto ZD 1839 y WO 95/03283, por ejemplo, el compuesto ZM105180; por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-d] pirimidina que se divulgan en el documento WO 03/013541, y

m) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como compuestos que van dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se enlazan a HGF.

20 Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionados con la inhibición de la proteína o la quinasa lipídica, por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP 470.

Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa lipídica son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.

25 Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico,  $\alpha$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ -tocoferol o  $\alpha$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ -tocotrienol.

El término "inhibidor de la ciclooxigenasa", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se usa aquí, incluye, pero no está limitado a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y ácido zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada AREDIA™. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ZOMETA.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa, tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de la heparanasa", como se usa aquí, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de respuesta biológica", como se usa aquí, se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón  $\gamma$ .

50 El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra). El término "inhibidor de la

telomerasa", como se usa aquí, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

5 El término "inhibidor de la aminopeptidasa metionina", como se usa aquí, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la aminopeptidasa metionina. Los compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de la aminopeptidasa metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se usa aquí, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomida (Velcade™) y MLN 341.

10 El término "inhibidor de metaloproteinasas de la matriz" o (inhibidor de "MMP"), como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat (BB -2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

15 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas", como se usa aquí, incluye, pero no está limitado a, inhibidores de tirosina quinasa como FMS, por ejemplo, compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa como FMS (Flt-3R); interferón, 1-bD-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfan; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

20 Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor de quinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

25 El término "inhibidores de HSP90", como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; la degradación, direccionamiento, disminución o inhibición de las proteínas cliente Hsp90 a través de la vía ubiquitina-proteosoma. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-aliámico, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

30 El término "anticuerpos antiproliferativos", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

35 El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercaptapurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

40 Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y los compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 6.552.065, en particular, N-hidroxi-3-[4 - [[[2 - (2-metil-1H-indol-3-il)-etil] - amino] metil] fenil]-2E-2-propenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil) {2-(1H-indol-3-il) etil]-amino] metil] fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal de lactato.

45 Antagonistas del receptores de somatostatina como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, tratan o inhiben al receptor de somatostatina, como la octreotida, y SOM230.

50 Los enfoques de células tumorales dañinas se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionada anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce ya sea como rayos electromagnéticos, tales como rayos X y rayos gamma; o partículas, tales como partículas alfa y beta. La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limitan a, terapia de radiación y es conocido en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol: 1, pp. 248-275 (1993).

El término aglutinantes de EDG como se utiliza aquí se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

5 El término inhibidores de la ribonucleótido reductasa se refiere a análogos de los nucleósidos purina o pirimidina incluyendo, pero sin limitarse a, fludarabina y/o el arabinósido citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara -C contra ALL) y/o pentostatina. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncológica, vol. 33, No. 8, páginas 953 - 961 (1994).

10 El término "inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa", como se usa aquí, incluye, pero no se limitan a, los compuestos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 5.461.076.

15 También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF divulgados en el documento WO 98/35.958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en el documento WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como los descritos por Prewett et al., Cancer Res., vol. 59, páginas 5209 - 5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU., vol. 93, páginas 14765 - 14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res., vol. 58, páginas 3209 - 3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, vol. 27, No. 1, páginas 14 - 21 (1999); en el documento WO 00/37502 y en WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly et al., Cell, vol. 79, páginas 315 - 328 (1994); ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, vol. 88, páginas 277 - 285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab, o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor anti-VEGF, por ejemplo, rhuMab y RHUFab, aptámero VEGF, por ejemplo Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin<sup>TM</sup>).

20

25 "Terapia fotodinámica", como se usa aquí, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero sódico.

"Esteroides angiostáticos", como se usa aquí, se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- $\alpha$ -epihidrocortisol, cortexolona, 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

30 Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como, por ejemplo, flucinolona, dexametasona.

Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNsh o ARNsi; o compuestos misceláneos o compuestos con otro mecanismo de acción desconocido.

35 Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas, tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención puede ser mezclado con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se ha descrito aquí anteriormente con una sustancia farmacéutica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, estando dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacéutica en la misma o en diferente composición farmacéutica.

40

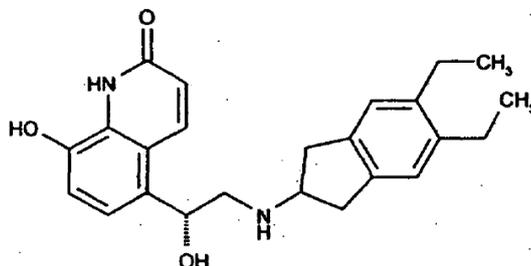
45

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de betametasona, propionato de fluticasona, furoato de ciclesonida o mometasona, o esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, agonistas no esteroideos del receptor de glucocorticoides tales como los descritos en los documentos WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03 / 104195, WO 04/005229;

50

Antagonistas de LTB<sub>4</sub>, tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC 53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 5.451.700; antagonistas de LTD<sub>4</sub>, tales como

montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke - Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID™ CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A2a tales como los divulgados en los documentos EP 409 595 A2, EP 1 052 264, EP 1 241 176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; antagonistas de A2b, tales como los descritos en el documento WO 02/42298, y agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (Salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 00/75114, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula (I) de WO 04/16601, y también compuestos de WO 04/033412.

Los medicamentos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en los documentos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424 021, la patente de los Estados Unidos No. 5.171.744, la patente de los Estados Unidos No. 3.714.357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

Las sustancias farmacéuticas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los divulgados en los documentos WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con antagonistas de los receptores de quimoquinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amonio (TAK- 770), y antagonistas de CCR-5 descritos en la patente de los Estados Unidos No. 6.166.037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04 / 026873.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del "compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications.

Los compuestos mencionados anteriormente, que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en el arte, tal como en los documentos antes citados.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede usar ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos, conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente radiación.

Un compuesto de fórmula (I) pueden en particular ser utilizado como un radiosensibilizador, especialmente para el

tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

Por "combinación", se entiende ya sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada en donde se pueden administrar un compuesto de la fórmula (I) y un socio de combinación en forma independiente, al mismo tiempo o por separado dentro de los intervalos de tiempo que permiten especialmente que los socios de combinación muestren una acción cooperativa, por ejemplo, un efecto sinérgico.

El tratamiento de tumores no cancerosos, benignos de cerebro, especialmente astrocitomas con la combinación anterior puede ser un tratamiento llamado de primera línea, es decir, el tratamiento de una enfermedad recién diagnosticada sin ninguna quimioterapia previa o similar, o puede ser también un tratamiento llamado de segunda línea, es decir, el tratamiento de la enfermedad después de un tratamiento previo con imatinib o DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL, dependiendo de la gravedad o de la etapa de la enfermedad, así como todas las demás condiciones del paciente, etc.

Resultados:

El compuesto 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi] -1 H-benzoimidazol-2-il} - (4-trifluorometil-fenil)-amina mostró una potente inhibición ( $IC_{50} < 0,1 \mu M$ ) de la actividad de B-Raf, c-Raf y B-Raf mutante (V600E) como se muestra a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. La potencia *in vitro* del compuesto 1-metil-5-[2 - (5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il} - (4 - trifluorometil-fenil)-amina contra la actividad de Raf

Objetivo	Compuesto del Ejemplo 1 $IC_{50}$ bioquímico
B-Raf (V600E)	0,0053 $\mu M$
B-Raf	0,068 $\mu M$
c-Raf	0,004 $\mu M$

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, el compuesto 1-metil-5-[2 - (5-trifluorometil-1 H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi] -1 H-bencimidazol-2-il} - (4-trifluorometil-fenil)-amina muestra actividad inhibitoria potente contra la isoforma B-Raf de tipo silvestre, la isoforma c-Raf de tipo silvestre, y B-Raf mutante (V600E) quinasa Raf. Las quinasas Raf se activan por Ras y fosforilan y activan MEK1 y MEK2, que a su vez activan a las quinasas 1 y 2 activadas por mitógeno (MAPK), en la ruta de MAPK. Se sabe que las quinasas Raf influyen y regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación oncogénica y apoptosis celular. Se ha demostrado que la isoforma B-Raf es la forma más activa de Raf involucrada en la señalización y es clave en la propagación de la señalización de Ras. Los astrocitomas grado I de la Organización Mundial de la salud (OMS) basados en células incluyen astrocitomas pediátricos (astrocitoma pilomixioide, astrocitomas pilocíticos, xantastrocitomas pleomórficos, astrocitomas de células gigantes subependimales, y subependimomas) son tumores poco frecuentes que a menudo se puede curar mediante la extirpación quirúrgica del tumor (resección). Incluso si el cirujano no puede eliminar todo el tumor, puede permanecer inactivo o ser tratado con éxito con actividad de radiación de RAF265 en una actividad basada en las células contra B-RafV600E.

Como se muestra a continuación en la Tabla 2, el compuesto 1-metil-5-[2 - (5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il) - piridin-4-iloxi] -1 H-benzoimidazol-2-il} - (4-trifluorometil-fenil)-amina es un potente inhibidor de VEGFR-2, c-Kit, PDGFR- $\beta$  y CSF-1R.

Tabla 2. Inhibición de tirosina quinasas con el compuesto de 1-metil-5-[2 - (5 - trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il} - (4 - trifluorometil-fenil)-amina

Objetivo	Compuesto del Ejemplo 1 $IC_{50}$ bioquímico	Compuesto del Ejemplo 1 $EC_{50}$ con base en células
VEGF-2	0.07 $\mu M$	0.14 $\mu M$

(continuación)

Objetivo	Compuesto del Ejemplo 1 IC <sub>50</sub> bioquímico	Compuesto del Ejemplo 1 EC <sub>50</sub> con base en células
c-Kit	0.02 µM	1.1 µM
PDGFR-β	0.0032 µM	0.7 µM
CSF-1 R	0.20 µM	ND

5 También se utilizaron ensayos basados en células para medir la actividad del compuesto 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina contra las moléculas objetivo que se muestran en la Tabla 2 de la siguiente manera.

La modulación objetivo en células HEK-KDR-93 después del tratamiento con el compuesto 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina mostró inhibición de la fosforilación de VEGFR-2 mediada por VEGF con un EC<sub>50</sub> de 0,19 µM, medida por una disminución de la fosfo-VEGFR por medio de ELISA (no mostrado).

10 El análisis de la inhibición de c-Kit en células Mo7e después del tratamiento con el compuesto de 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina mostró una inhibición de la fosforilación de c-Kit con un EC<sub>50</sub> de 1,1 µM, medida por una disminución en fosfo-c-Kit por medio de ELISA.

15 El análisis de la inhibición de PDGFR-β en las células MG63 después del tratamiento con el compuesto 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-bencimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina mostró inhibición de la fosfo-PDGFR-β con un EC<sub>50</sub> de 0,7 µM, de acuerdo a lo medido por medio de una disminución de fosfo-PDGFR-β por ELISA.

Inhibición de la ruta y actividad antiproliferativa de RAF265 en células ST88.

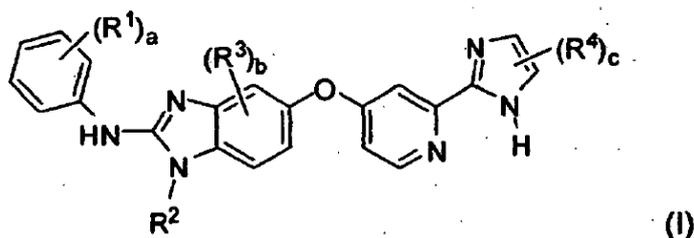
Ensayo	EC <sub>50</sub> (µM)
fosfo-MEK ELISA	0,15
fosfo-ERK ELISA	0,185
proliferación	0,207

20 Debido a la inhibición de VEGFR-2, RAF265 también tiene actividad antiangiogénica que también pueden proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de neurofibromas. Para confirmar que RAF265 inhibe el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (es decir, angiogénesis) *in vivo*, los ratones fueron implantados con Matrigel® que contenía células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresan VEGF y luego los ratones fueron tratados con un rango de dosis de RAF265 o un vehículo de control (días 1 y 4). En este modelo, VEGF expresado a partir de las células CHO induce angiogénesis en el tapón de Matrigel®. Los tapones se extirpan en el día 5 y se analiza la hemoglobina usando el reactivo de Drabkin, como una medida del grado de angiogénesis.

30 Como se muestra en la Figura 1, las células CHO con VEGF indujeron claramente angiogénesis, ya que el Matrigel implantado con células tenía un nivel mucho más alto de hemoglobina en comparación con el Matrigel implantado sin células CHO con VEGF. RAF265 causó una disminución dependiente de la dosis en el contenido de hemoglobina, con una supresión máxima con 50 mg/kg. Estos datos indican que RAF265 tiene actividad antiangiogénica *in vivo* y puede proporcionar actividad antitumoral adicional en los astrocitomas.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de bencimidazol de fórmula (I):



en donde,

5 cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo (alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

10 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ ) carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterociclo alquilcarbonilo, fenilo y heteroarilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo (alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo (alcoxi  $C_{1-6}$ );

a es 1, 2, 3, 4 o 5;

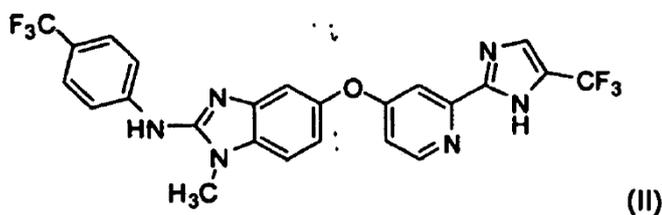
15 b es 0, 1, 2 o 3; y

c es 1 o 2;

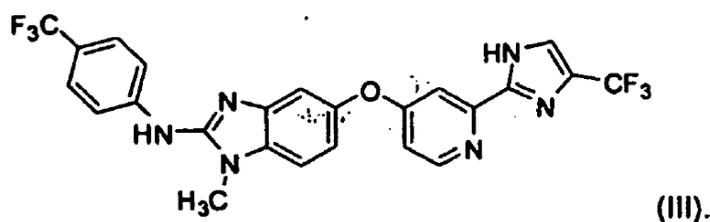
o un tautómero o estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero o estereoisómero para uso en un método de tratamiento de astrocitomas.

20 2. Derivado de bencimidazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los astrocitomas se seleccionan entre astrocitomas de Grado I, Grado II, Grado III, o Grado IV.

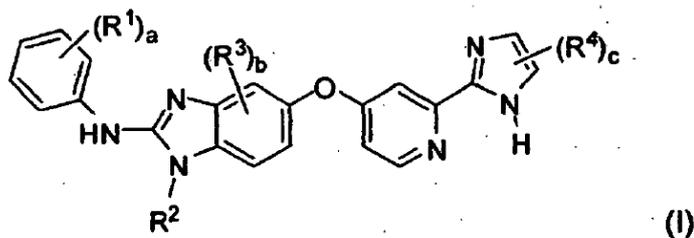
3. Derivado de bencimidazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil] benzamida de fórmula (II):



25 o un tautómero del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero que tiene la fórmula (III):



4. El uso de un compuesto de fórmula (I)



en donde,

- 5 cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

$R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo (alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

- 10 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ ) carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_{1-6}$ , carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilcarbonilo, fenilo y heteroarilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo (alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo (alcoxi  $C_{1-6}$ );

a es 1, 2, 3, 4 o 5;

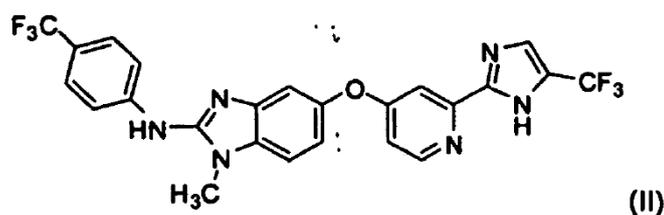
- 15 b es 0, 1, 2 o 3; y

c es 1 o 2;

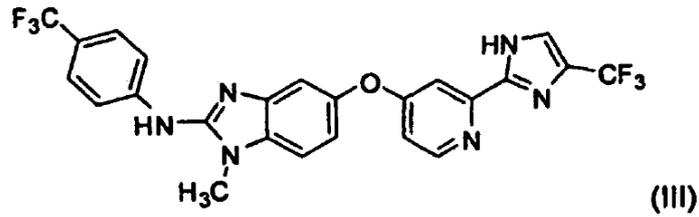
o un tautómero o estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero o estereoisómero para uso en un método de tratamiento de astrocitomas.

- 20 5. El uso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde dichos astrocitomas se seleccionan entre astrocitomas de Grado I, Grado II, Grado III, o Grado IV.

6. El uso de un compuesto de fórmula (II):



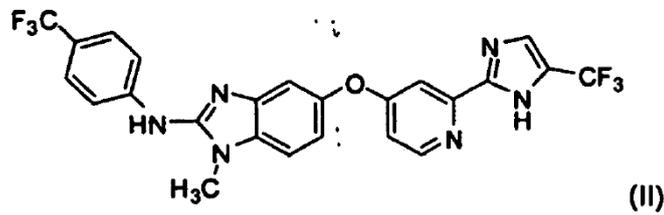
o un tautómero del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero que tiene la fórmula (III):



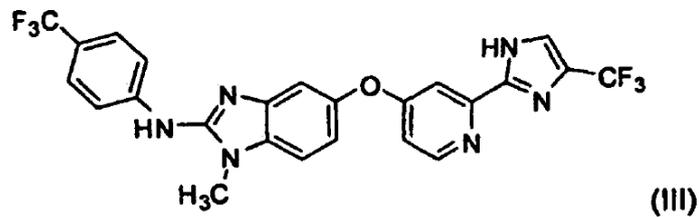
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de astrocitomas.

5 7. El uso de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde dichos astrocitomas se seleccionan entre astrocitomas de Grado I, Grado II, Grado III, o Grado IV.

8. Un compuesto de fórmula (II):



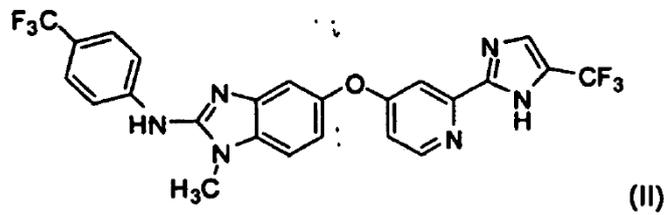
o un tautómero del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero que tiene la fórmula (III):



10

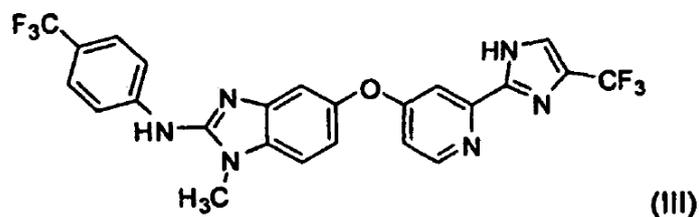
para uso en un método para el tratamiento de mamíferos, incluidos humanos, que sufren de astrocitomas.

9. Una preparación farmacéutica para el tratamiento de astrocitomas que comprende un compuesto de fórmula (II):



15

o un tautómero del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero que tiene la fórmula (III):



Inhibición de angiogénesis por RAF265 en células CHO con VEGF que contienen tapones de Matrigel

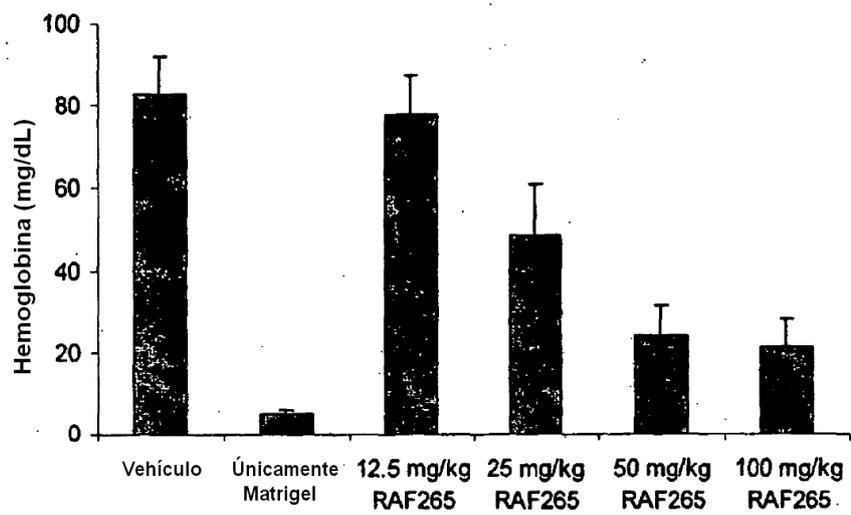


FIGURA 1