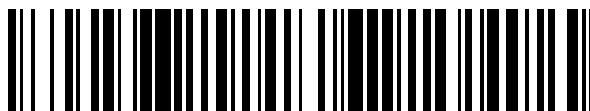


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 748**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/38** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06818521 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1963272**

54 Título: **Derivados de hidroxiquinolina**

30 Prioridad:

**13.12.2005 DE 102005059479**

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

**26.07.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHADT, OLIVER;  
DORSCH, DIETER;  
FITTSCHEN, CLAUS y  
GRELL, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

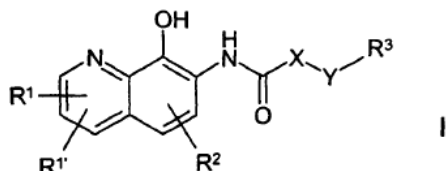
**ES 2 415 748 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de hidroxiquinolina

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



5 donde

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, OH, OA, SH, SA, SOA,  $SO_2A$ , Hal,  $NO^2$ ,  $NH^2$ , NHA, NAA', A,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $CONH_2$ , CONHA, CONAA', NACOA',  $NASO_2A'$ , COOH, COOA o CN,

$R^3$  significa A, Ar, Het,  $NR^4R^5$  o  $CHR^4R^5$ ,

en cuyo caso al menos uno de los residuos

10  $R^4$  o  $R^5$  significa  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A,  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

X está ausente o significa  $CH_2$ ,  $NR^6$  u O,

Y está ausente o significa alquileno con 1-3 átomos de C,

$R^6$  significa H o A,

15 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, ramificado o no ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileno con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

20 Ar significa un carbociclo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, SH, SA, SOA,  $SO_2A$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA, NAA', A,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $CONH_2$ , CONHA, CONAA', NACOA',  $NASO_2A'$ , COOH, COOA, COA, CHO o CN, saturado, insaturado o aromático, con 5-14 átomos de C,

25 Het significa un heterociclo, mono-, bi- o tricíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, SH, SA, SOA,  $SO_2A$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA, NAA', A,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NAA'$ ,  $CONH_2$ , CONHA, CONAA', NACOA',  $NASO_2A'$ , COOH, COOA, CHO, COA, CN, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

n significa 0, 1 o 2,

así como sus derivados, solvatos, sales tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, en cuyo caso se exceptúan los siguientes compuestos

30 N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-benzamida, N-(8-hidroxi-7-quinolil)-octanamida, 2-(acetilamino)-N-(8-hidroxi-7-quinolil)-acetamida, N-(8-hidroxi-7-quinolil)-N'-fenil-urea, N-(8-hidroxi-7-quinolil)-N'-octil-urea, N-(8-hidroxi-7-quinolil)-N'-(fenilmetil)-urea, N-(8-hidroxi-7-quinolil)-acetamida, N-(5-cloro-8-hidroxi-7-quinolil)-2-metil-propanamida, 4-[[[(5-cloro-8-hidroxi-7-quinolil)amino]carbonil]amino]-N,N-dioctil-benzolsulfonamida, ácido 7-acetamido-8-hidroxi-5-quinolin-carboxílico, 7-acetamido-5-metil-8-quinolinol.

35 El objeto fundamental de la invención es encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para producir medicamentos.

Se encontró que los compuestos de la fórmula I y sus sales y/o solvatos poseen propiedades farmacológicas valiosas con una buena compatibilidad.

5 Principalmente muestran una acción inhibitoria de la proliferación celular como antagonistas o agonistas. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para combatir y/o tratar tumores, crecimiento tumoral y/o metástasis tumoral. La acción antiproliferativa puede ensayarse en un ensayo de proliferación HCT116.

Otros derivados de quinolina para combatir el cáncer son conocidos, por ejemplo, de la US 6,030,983, de US 5,712,289, de US 5,646,150 o WO 94/29308.

10 De conformidad con esto, los compuestos de la invención o una sal de los mismos aceptada en farmacia, se administran para el tratamiento de cáncer, incluidos carcinomas sólidos, como por ejemplo carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga o del colon), enfermedades mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos). Entre los tumores se cuentan además leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y de los pulmones, entre éstos adenocarcinoma de pulmones y carcinoma de pulmones de células pequeñas, carcinoma de páncreas y/o de mama.

15 Los compuestos son útiles además en el tratamiento de la inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo 1).

20 Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. Principalmente, el crecimiento celular canceroso es una enfermedad que representa un objeto de la presente invención. Por eso son objeto de la presente invención los compuestos de la invención en calidad de medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos de la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas, como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos de la invención a un paciente con necesidad de un tratamiento de este tipo.

30 Puede mostrarse que los compuestos de la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para disminuir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de las patologías preexistentes. La prevención de la proliferación se logra por medio de la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo, para prevenir el crecimiento de los tumores, para prevenir el crecimiento de metástasis, para disminuir la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se usan para tratar enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

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

45 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

50 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias pero no se limitan a las mismas. Los

5 compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias en las que se presenta proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias a la capa íntima de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de injerto protésico perianastomótico, restenosis después de angioplastia o colocación del stent, y similares.

10 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), las sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico.

15 Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

20 La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

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

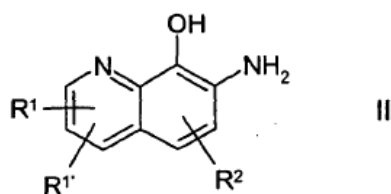
Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

25 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

a) para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde

X está ausente o significa CH<sub>2</sub>,

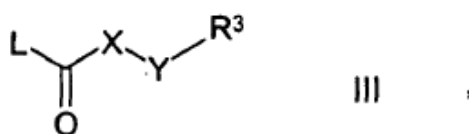
se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



30

donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



donde X está ausente o significa CH<sub>2</sub>,

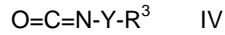
Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de manera que sea capaz de reaccionar,

o

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

5 X significa NR<sup>6</sup>,

Un compuesto de la fórmula II reacciona con un compuesto de la fórmula IV



donde

Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

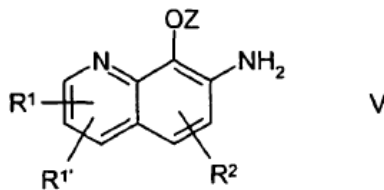
10 c) porque se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

o

d) para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde

X significa NR<sup>6</sup> u O,

15 un compuesto de la fórmula V



donde R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y Z significa un grupo de protección de hidroxilo,

reacciona con un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo de

20 a) cloroformiato de isopropilideno,

b) cloroformiato de p-nitrofenilo,

c) difosgeno,

d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula VI

25 H-X-Y-R<sup>3</sup> VI

donde X significa NR<sup>6</sup> u O,

Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación se disocia el grupo protector de hidroxilo Z,

y/o

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

Previamente y posteriormente los residuos X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre que no se indique algo diferente de modo explícito.

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

10 A significa de modo muy particularmente preferido alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

Cicloalquilalquilo significa preferentemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

15 Alquileo está preferentemente no ramificado y significa preferiblemente metileno, etileno o propileno.

Un carbociclo saturado, insaturado o aromático con 5-14 átomos de C significa preferentemente, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, naftilo, bifenilo o tetrahidronaftilo.

Ar significa preferentemente un carbociclo con 6-14 átomos de C, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A.

20 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-atoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, más preferible 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

30 Ar significa de modo particularmente preferido fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalina, no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con OH, OA, Hal y/o A.

35 Het significa, a pesar de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además se prefiere 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o completamente.

45 Entonces, Het no sustituido también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además se prefiere 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-

dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het significa preferentemente un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 3 átomos de N, O y/o S.

Het significa de modo muy particularmente preferido piridilo, pirimidinilo, tienilo o furilo.

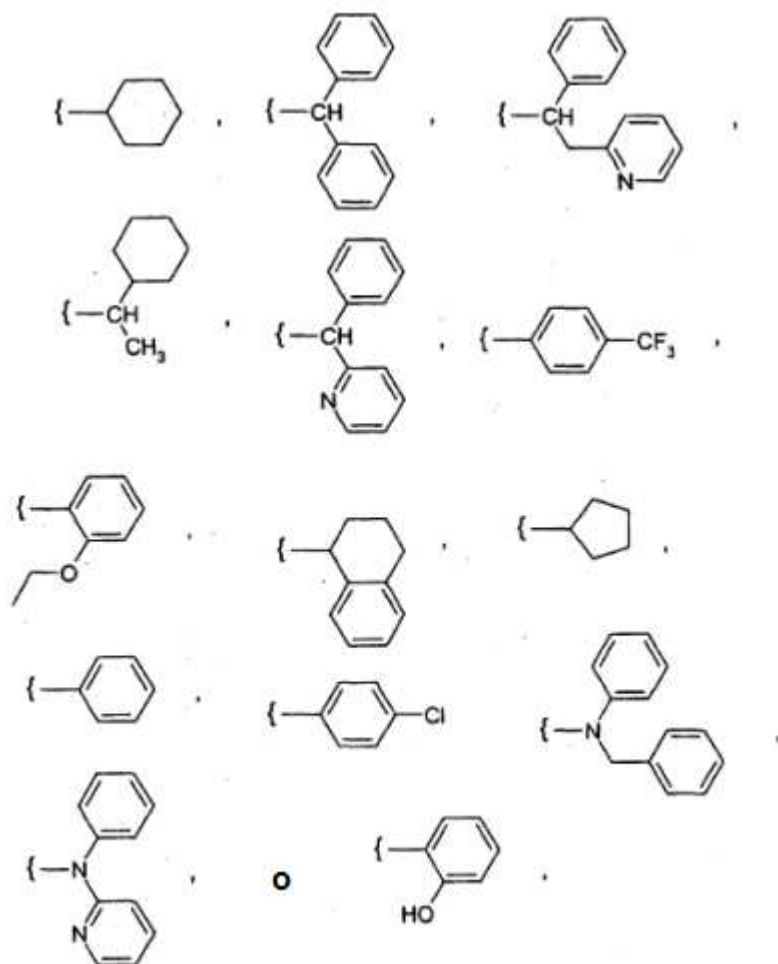
5 R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significan preferentemente H.

R<sup>2</sup> significa preferentemente H, OA o Hal.

X significa preferentemente que está ausente o significa CH<sub>2</sub> o NH.

Y está ausente preferentemente.

R<sup>3</sup> significa preferentemente



10

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

Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí.

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

Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las fórmulas parciales la a lk que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, aunque donde

5

en la R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significa H;

en lb R<sup>2</sup> significa H, OA o Hal;

en lc Ar significa un carbociclo con 5-14 átomos de C saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A;

10 en ld Het significa un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 3 átomos de N, O y/o S;

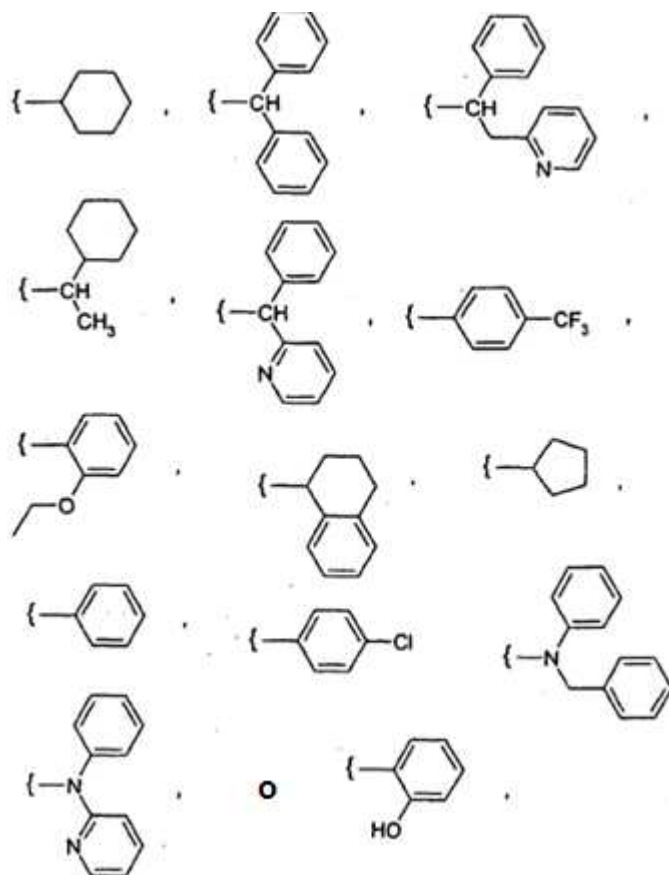
en le X está ausente o significa CH<sub>2</sub> o NH;

en lf Y está ausente;

en lg Ar significa fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalina no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con OH, OA, Hal y/o A;

15 en lh Het significa piridilo, pirimidinilo, tienilo o furilo;

en li R<sup>3</sup> significa



en lj R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significa H,

R<sup>2</sup> significa H, OA o Hal,

20

R<sup>3</sup> significa A, Ar, Het, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o CHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,



## ES 2 415 748 T3

En cuyo caso al menos uno de los residuos  $R^4$  o  $R^5$  significa  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A,  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

X está ausente o significa  $CH_2$  o NH,

Y está ausente,

- 5 Ar significa carbociclo con 5-14 átomos de C, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A,

Het significa un heterociclo aromático, monocíclico, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S,

- 10 A significa respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2;

en lk  $R^1$ ,  $R^1$  significan H,

$R^2$  significa H, OA o Hal,

- 15  $R^3$  significa A, Ar, Het,  $NR^4R^5$  o  $CHR^4R^5$ , en cuyo caso al menos uno de los residuos  $R^4$  o  $R^5$  significa  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A,  $(CH_2)_nAr$  o  $(CH_2)_nHet$ ,

X está ausente o significa  $CH_2$  o NH,

Y está ausente,

- 20 Ar significa fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalina no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con OH, OA, Hal y/o A,

Het significa piridilo, pirimidinilo, tienilo o furilo,

- 25 A significa respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados con F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2;

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

- 30 Los compuestos de la fórmula I, y también los materiales de partida para su preparación, se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

- 35 Preferentemente pueden obtenerse compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III son conocidos por lo regular. Pero si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se.

La reacción se efectúa en presencia de una carbodiimida como, por ejemplo, EDCI (N-etil-N,N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida) o dicitlohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, N-metilmorfolina y en un solvente inerte. De manera conveniente, también puede formarse in situ un éster activado, por ejemplo adicionando HOBt (hidroxibenzotriazol) o N-hidroxisuccinimida.

- 5 En los compuestos de la fórmula III L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado para ser reactivo como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

10 Residuos de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación están descritos en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre -5 y 90°, principalmente preferible entre 20° y 60°C.

15 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefiere THF, diclorometano y/o DMF.

25 También se obtienen compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula IV. Los compuestos de la fórmula IV son conocidos por lo regular. Pero si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se. La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte, en presencia de una base orgánica como trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina. El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -0° y 150°, normalmente entre 15 y 90°, particularmente preferible entre 15° y 30°C. Como solventes inertes son adecuados los arriba mencionados.

30 La disociación de un éter se efectúa según métodos conocidos por el experto en la materia. Un método estándar para la disociación de éter, por ejemplo de un éter metílico, es el uso de tribromuro de boro. Los grupos que pueden retirarse por hidrogenólisis, por ejemplo la disociación de un éter bencílico, pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón). Como solventes son adecuados en tal caso los indicados arriba, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar.

Pueden saponificarse ésteres, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua - dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

40 Los compuestos de las fórmulas I pueden obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, principalmente hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

45 Sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o varios grupos libres amino y/o hidroxilo contienen correspondientes grupos amino y/o hidroxilo, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está unido con un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (donde R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además se prefieren sustancias de partida que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo portan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R"O-fenilo (donde R" significa un grupo protector de hidroxilo).

50 En la molécula de la sustancia de partida también pueden estar presentes varios, iguales o diferentes, grupos amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos estos pueden disociarse de modo selectivo.

La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino ante las reacciones químicas, pero que son fáciles de retirar después de haber realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Típicos para tales grupos son principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se retiran después de la reacción (o serie de reacciones), su tipo y tamaño no son cruciales por lo demás; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo, derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como principalmente grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoil"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de C, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, ter-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso se prefiere particularmente el bencilo y el ter.-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres ter.-butílicos (por ejemplo, Asp(OBut))

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes adecuados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. También son adecuadas las mezclas de los solventes antes mencionados. Se usa TFA, con preferencia, en exceso sin adición de otro solvente; el ácido perclórico se usa en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9: 1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran convenientemente entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con aproximadamente HCl de 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC puede disociarse con una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 - 50%, aproximadamente, en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se emplea para la protección de los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La disociación se realiza según el producto final deseado con TFA / 10% de tiofenol, y el grupo tritilo se separa de todos los aminoácidos mencionados; al emplear TFA / anisol o TFA / tioanisol, sólo se separa el grupo tritilo de His, Asn y Gln; por el contrario, permanece en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para la protección de Arg. La disociación se realiza, por ejemplo, con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). En este caso, los solventes apropiados son aquellos indicados con anterioridad, principalmente, por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bares, con preferencia a 20-30° y 1-10 bares. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o con formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Los compuestos de la fórmula I, donde X significa NR<sup>6</sup> o O, pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V con un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo

- 55 a) Cloroformiato de isopropilideno,  
b) Cloroformiato de p-nitrofenilo,

c) Difosgeno,

d) Trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula VI. La reacción se efectúa preferentemente como una reacción en un mismo recipiente.

- 5 La reacción se efectúa por lo regular en un solvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre -5° y 90°, particularmente preferible entre 20° y 60°C.

10 Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefiere THF, diclorometano, piridina y/o DMF.

15 La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina. La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o de una sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio también puede ser favorable.

A continuación se efectúa la disociación del grupo protector, tal como se indicó arriba.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

25 Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

40 Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico

básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenitilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar una limitación.

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

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

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

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar una limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

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

10 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de una tableta o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

15 Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento- después de la ingesta de la cápsula.

20 Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

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

30 Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así, de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

35 Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, solvatos y derivados funcionales, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas

unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de la fórmula I así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

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

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

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

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

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

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

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

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

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

50 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su

5 gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados arriba.

10 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

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

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

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

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

#### USO

25 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, al tratar y combatir enfermedades cancerosas.

30 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

35 Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para tratar y/o combatir una enfermedad inducida por tumores en un mamífero, y en este procedimiento a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de este tipo se administra una cantidad con acción terapéutica de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por parte del experto en la materia con gran esfuerzo.

Se prefiere principalmente el uso para el tratamiento de una enfermedad, y la enfermedad es un tumor sólido.

40 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de pulmón.

Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

45 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

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



Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan con base en su aptitud respectiva para la dolencia tratada.

Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes anticancerosos conocidos. Entre estos agentes anticancerosos conocidos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógeno, moduladores de receptores de andrógeno, moduladores de receptores de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteíntransferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de HIV-proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados principalmente para la aplicación conjunta con radioterapia. Los "moduladores de receptor de estrógeno" se refieren a compuestos que obstaculizan o inhiben el enlace de estrógeno con el receptor, de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

"Moduladores de receptor de andrógeno" se refieren a compuestos que obstaculizan el enlace de andrógenos al receptor o lo inhiben, y de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se cuentan, por ejemplo, finasterid y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamid, flutamid, bicalutamid, liarozol y acetato de abiraterona.

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

"Citotóxicos" se refieren a compuestos que conducen a la muerte celular en primer lugar mediante acción directa sobre la función celular o que inhiben la miosis celular o la obstaculizan; entre estos, agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, agentes intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, alretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosílato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilsperrina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafid, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafid, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

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

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-carreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposid, teniposid, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposid, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6Hpirazolo[4,5,1-de]acridina-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluormetil-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-

5 6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidtiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento, diferentes de los ya listados como "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumor, como p53, que puede liberarse mediante transferencia de genes mediada por virus recombinante (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,069,134).

Evidencia de la acción de inhibidores farmacológicos en la proliferación de células tumorales *in vitro*

#### 1.0 Antecedentes

10 En la presente descripción de del ensayo se describe la inhibición de la proliferación de célula tumorales por parte de los principios activos. La proliferación celular se aprecia midiendo la absorción de yoduro de propidio. En estado disuelto, libre, el yoduro de propidio es incoloro y no es fluorescente. Las células sanas lo excluyen de entrar a las células. Pero cuando las células mueren por adición del detergente NP40, la membrana celular y la membrana nuclear se vuelven permeables. El yoduro de propidio (YP) se adhiere al ADN de los núcleos celulares y se vuelve fluorescente en este complejo. Esta fluorescencia se mide en el fluorímetro.

#### 15 2.0 Realización del ensayo

##### 2.1 Cultivo celular

Líneas celulares de carcinoma de colon comercialmente disponibles

2.1.1 Desprendimiento de células que crecen adherentes (pasaje)

2.1.2 Determinación del número de células y de la vitalidad

#### 20 2.2 Siembra de las células para el ensayo

Se siembran 10.000 por pocillo, en un volumen de 180 µl, en una placa de microtitulación de 96 pocillos. En tal caso las filas exteriores A1-12, 1A-H, 12A-H y H1-12 se llenan con 200 µl de medio o de búfer.

##### 2.2.1 Preincubación de las células

Las células se incuban por 24 horas, a 37° C y se gasifica con CO<sub>2</sub> al 10%.

#### 25 2.3 Esquema de las placas y adición de sustancias:

A fin de ensayar las sustancias activas, primero tienen que producirse las correspondientes diluciones y asignarse a los pocillos. El esquema indicado aquí como ejemplo de una dilución 1:3 puede variarse de manera correspondiente según se desee. El esquema descrito se diseña para 4 sustancias de ensayo.

La disposición es solo una propuesta. Según la formulación del problema puede elegirse otra distribución.

ES 2 415 748 T3

	EMD1			EMD2		EMD 3		EMD 4		Controles		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B										Control Valor de 100%		
C												
D										Control DMSO solvente		
E												
F										Con.-pos		
G												
H												

Valores del 100%, control de solvente o control positivo (columna B-G, pocillos 10+11): a estos agujeros se pipetea 20 µl de medio, dilución de solvente o dilución correspondiente del control positivo (IC50).

Grupos de sustancias (columna B-G, pocillos 2-9): en estos agujeros se pipetea 20 µl de dilución de sustancias.

5 Serie de dilución de sustancias en una placa extra (Ejemplo para dilución 1:3):

En los pocillos de la fila B de la placa extra, en las columnas 1, 2, 3, 4 se adicionan respectivamente 147 µl de medio y 3 µl de la sustancia de ensayo (= 300 µM). En las filas C - G, columnas 1 - 4 se colocan 100 µl de medio. Luego se transfieren 50 µl a la fila C con una pipeta de canales múltiples, se mezcla 8x y después se transfieren 50 µl de esta fila a la fila D. De esta manera se sigue procediendo hasta que se alcanza la fila G, en la cual, después de la mezcla se toman 50 µl de la dilución y se descartan. Ahora se encuentran 100 µl de cada disolución deseada en la placa extra y tienen que transferirse ahora solo 20 µl más, directamente a la placa de ensayo.

10

EMDs: 15 mM DMSO									
Volumen total / pocillo [µl]: 200,0									
	Concentración de ensayo/ pocillo	Dilución. Vol. [µl] Concentrado			Factor de dilución	Solución patrón	Dilución por placa		
							Min. vol. /pocillo 100 [µl]	150 µl de 1)	
1)	30,0000 µM	300,0000	µM	→	1: 50	3,0µl	+	147	µl de medio
2)	10,0000 µM	100,0000	µM	→	1: 3	50µl de 1)	+	100	µl de medio
3)	3,3333 µM	33,3333	µM	→	1: 3	50µl de 2)	+	100	µl de medio
4)	1,1111 mM	11,1111	µM	→	1: 3	50µl de 3)	+	100	µl de medio
5)	0,3704 mM	3,7037	µM	→	1: 3	50µl de 4)	+	100	µl de medio
6)	0,1235 mM	1,2346	µM	→	1: 3	50µl de 5)	+	100	µl de medio
7)	0 mM	0	µM						µl de medio

2.4 Incubación de las células

La placa se incuba a 37° C y gasificación con CO<sub>2</sub> al 10 % por 3 días. Las células que se multiplican en este tiempo se determinan por medio de yoduro de propidio.

15

2.5 Medición de la proliferación celular por medio de yoduro de propidio

2.5.1 Adición de YP y NP40

5 Por pocillo se necesitan 20 µl de solución patrón (stock) de YP y 10 µl de solución patrón de NP40. Puesto que cada placa tiene 72 pocillos, los cuales se cargaron con YO y NP40, se requieren 1440 µl de la solución patrón de YP y 720 µl de la solución patrón de NP40 por placa. Tomando en cuenta las pérdidas por pipeteo, se toman entonces 1,8 µl e de solución patrón de YP y se mezclan inmediatamente antes de dosificar con pipeta con 0,9 µl de la solución patrón de NP40. En cada uno de los pocillos que contienen respectivamente 200 µl de medio, se dosifican con pipeta ahora 30 µl de la mezcla YP/NP40. La placa se coloca a continuación por 2 horas en una incubadora.

2.5.2 Medición y cálculo

10 La(s) placa(s) se mide(n) en un fotómetro de fluorescencia a una longitud de onda Ex. 520 nm y Em de 620 nm. A todos los valores se resta el fondo (= medio + YP), a continuación se promedia (valores dobles) y se expresa o se calcula en % del control.

$$\text{Cálculo : } \frac{100 * (\text{promedio de valores individuales} - \text{promedio de fondo})}{(\text{promedio del 100\% de valores individuales} - \text{promedio de fondo})}$$

Con un programa de estadística, por ejemplo RS1, ahora puede calcularse una IC50 (acción semi-máxima).

Los datos de IC50 de algunos compuestos de la invención se indican en la tabla 1.

15 3.0 Materiales, reactivos y soluciones

	3.1 Materiales	Empresa / No. de catálogo
	Fluoroskan <i>Ascent</i>	Labsystems S.-No.: 374 009-751
	Pipeta de 8 canales (por ejemplo Finnpipette, 5 - 50 µl)	Kühn u. Bayer 4142407
	Pipeta de 8 canales (por ejemplo Finnpipette, 50 - 300 µl)	Kühn u. Bayer 4142417
20	Pipeta de 12 canales (por ejemplo Finnpipette, 5 - 50 µl)	Kühn u. Bayer 4172307
	Pipeta de 12 canales (por ejemplo Finnpipette, 50 - 300 µl)	Kühn u. Bayer 4172317
	Multipette 4780	Eppendorf 4780
	Varipette 200 -1000 µl	Eppendorf 4810
	Varipette 10 -100 µl	Eppendorf 4810
25	Varipette 0,5 -10 µl	Eppendorf 4810
	Jeringas estériles, puntas estándar 10 µl	Eppendorf 22195
	Jeringas estériles, puntas estándar 1000 µl	Eppendorf 35443
	Puntas estándar, BR-38 100 µl	Bio-Rad 223-9038
	Tubitos de propileno, 50 ml, estéril	Falcon 2070
30	Tubitos de propileno, 6 ml, estéril	Falcon 2063
	Tubitos de propileno, 14 ml, estéril	Falcon 2059
	Placa de microtitulación de 96 pocillos para cultivo de tejidos, estéril	Nunc 167008
	Reservorio de reactivo, estéril	Costar 4870

# ES 2 415 748 T3

(continuación)

	Recipientes de reacción, 1,5 ml polipropileno	Eppendorf 3810
	Filtros estériles (Bottle Top Filter) 0,22 µm	Falcon 7105
	3.2 Reactivos y soluciones patrón	Empresa / No. de catálogo
5	<i>Medio de cultivo:</i>	
	MEM ALPHA MEDIUM	Gibco
	Almacenamiento a +4°C	22571-020
	Suero bovino fetal (FCS), estéril	Gibco
	Porcionado: 50 ml en tubitos de polipropileno de 50 ml	011-06290 M
10	Almacenamiento a -20°C	
	Penicilina / estreptomicina	Gibco
	Almacenamiento a -20°C	15140-114
	L-Glutamina (200 mM)	Gibco
	Almacenamiento a -20°C	25030-024
15	Nonidet® P40	
	[Nonilfenil-polietilenglicol]	Bio Chemika 74385
	Yoduro de propidio	Sigma P4170
	DMSO (Dimetilsulfóxido) para espectroscopia	Merck 2950
	3.3 Preparación de soluciones	
20	3.3.1 Medio de cultivo:	
	500 ml (1 botella) de alfa-MEM	
	+ 50 ml de FCS = 10 %	
	+ 5 ml de penicilina / estreptomicina	
	+ 5 ml de glutamina = 2 mM	
25	Almacenamiento a +4°C	
	3.3.2 Sustancias de ensayo:	
	Preparar solución patrón deseada a 15 µM en DMSO. Ajustar a 10 veces la concentración a ensayarse en el cultivo celular (véase arriba) mediante dilución en el medio de cultivo.	
	3.3.3 Solución patrón de yoduro de propidio	
30	Disolver 20 mg de YP en 20 ml de PBS y almacenar el tubito protegido de la luz (envuelto en película de aluminio) a 4°C.	
	3.3.4 Solución patrón de NP40	

Al 11 % disuelto en agua y conservado a 4°C

Previamente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

5

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M<sup>+</sup>  
 FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>  
 ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup>

10

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)<sup>+</sup>.

Sistema de gradientes de HPLC

Columna:

ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)

15 Eluyente:

Eluyente A: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso de 0.1 M.

Eluyente B: Acetonitrilo + 10 % de agua

Rata de flujo: 4 ml/min

Gradiente:

20 0 min 1 % B

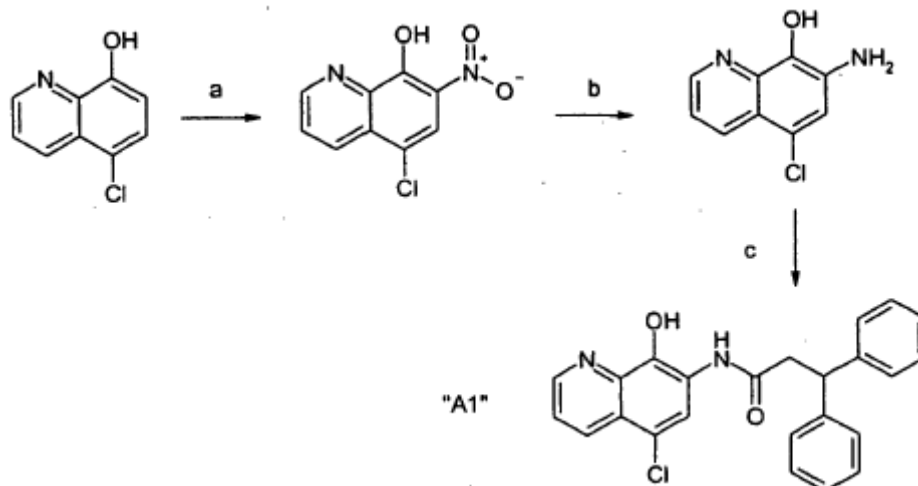
1 min 1 % B

7 min 99 % B

8 min 99 % B

### Ejemplo 1

25 La preparación de *N*-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-difenilpropionamida ("A1") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



a) 10 g de 5-cloro-quinolin-8-ol se disuelven en 56 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, enriando y revolviendo a max. 0 °C se adiciona gota a gota una mezcla de 100 % de 2,8 ml de HNO<sub>3</sub> + 0,5 ml de H<sub>2</sub>O y a continuación 2 h sigue revolviéndose sin enfriamiento.

5 Procesamiento: se revuelve con 300 ml de hielo / H<sub>2</sub>O, se separa el precipitado resultante, se lava varias veces con H<sub>2</sub>O, se revuelve con MeOH menos frío, se filtra aplicando succión y se lava con éter.

Se obtienen 10,2 g de 5-cloro-7-nitro-quinolin-8-ol (81 %), punto de fusión 201 - 202°; HPLC: RT 5,36 min.

10 b) en un matraz de 3 bocas de 500 ml, enjuagado con N<sub>2</sub>, se suspenden 10,135 g de 5-cloro-7-nitro-quinolin-8-ol en una mezcla de 150 ml de MeOH y 150 ml de H<sub>2</sub>O, revolviendo se adicionan a porciones 40,54 g de ditionito de sodio y sigue revolviéndose por 16 h a temperatura ambiente, en cuyo caso la suspensión cambia de color de naranja intenso a amarillo pálido.

Se filtra usando succión, se lava copiosamente con H<sub>2</sub>O y se seca a 70 °C. Rendimiento: 8,16 g (93%) de 5-cloro-7-amino-quinolin-8-ol, punto de fusión 165-166°; HPLC: RT 4,77 min.

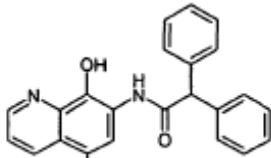
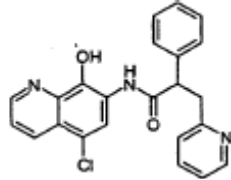
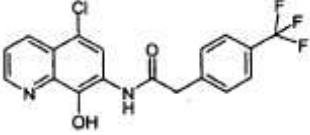
15 c) 1,131 g de ácido 3,3-difenilpropiónico se introducen inicialmente a un matraz de una boca de 100 ml en 10 ml de THF absoluto; se adicionan 0,892 g de 1,1'-carbonildiimidazol, se revuelven por 2 h a temperatura ambiente, luego se adicionan 0,973 g de 5-cloro-7-amino-quinolin-8-ol se revuelve por 20 h con reflujo.

Se diluye con 50 ml de H<sub>2</sub>O, se revuelve vigorosamente por 10 min, el precipitado resultante se filtra usando succión, se lava con un poco de MeOH y se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice.

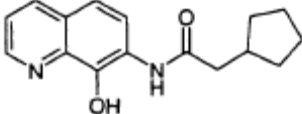
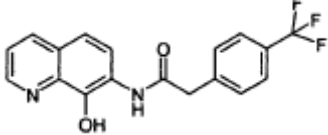
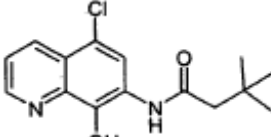
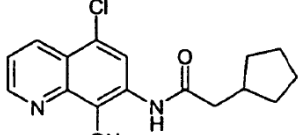
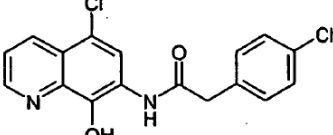
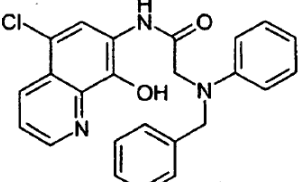
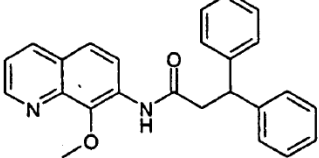
Se obtienen 1,155 g (57%) de "A1", punto de fusión 206-207°;

20 <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.451 (SB, 1H), 9.710 (S, 1H), 8.930 (D, 1H), 8.426 (D, 1H), 8.243 (S, 1H), 7.631 (Q, 1H), 7.375 (M, 4H), 7.292 (M, 4H), 7.170 (T, 2H), 4.604 (T, 1H), 3.335 (D, 2H).

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos

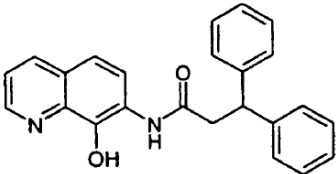
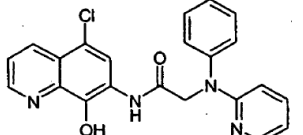
Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos analíticos
"A2"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2,2-difenilacetamida</p>	F. 217-218° <sup>1</sup> H NMR (250 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.62 (S, 1H), 10.045 (S, 1H), 8.934 (DD, 1H), 8.452 (M, 2H), 7.646 (Q, 1H), 7.331 (M, 10H), 5.647 (S, 1H)
"A3"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-fenil-3-piridin-2-il-propionamida</p>	F. 219-220° <sup>1</sup> H NMR (250 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.505 (SB, 1H), 9.796 (S, 1H), 8.911 (D, 1H), 8.430 (M, 2H), 8.351 (M, 2H), 7.631 (M, 2H), 7.491 (D, 2H), 7.331 (T, 2H), 7.255 (M, 2H), 4.526 (T, 1H), 3.413 (DD, 1H), 3.053 (DD, 1H)
"A4"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida</p>	

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos analíticos
"A5"	 <p>2-Ciclopentil-N-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-acetamida</p>	
"A6"	 <p>N-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-acetamida</p>	
"A7"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-dimetilbutiramida</p>	
"A8"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-ciclopentil-acetamida</p>	
"A9"	 <p>N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-clorofenil)-acetamida</p>	
"A10"	 <p>2-(Bencil-fenil-amino)-N-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-acetamida</p>	
"A11"	 <p>N-(8-Metoxi-quinolin-7-il)-3,3-difenilpropionamida</p>	

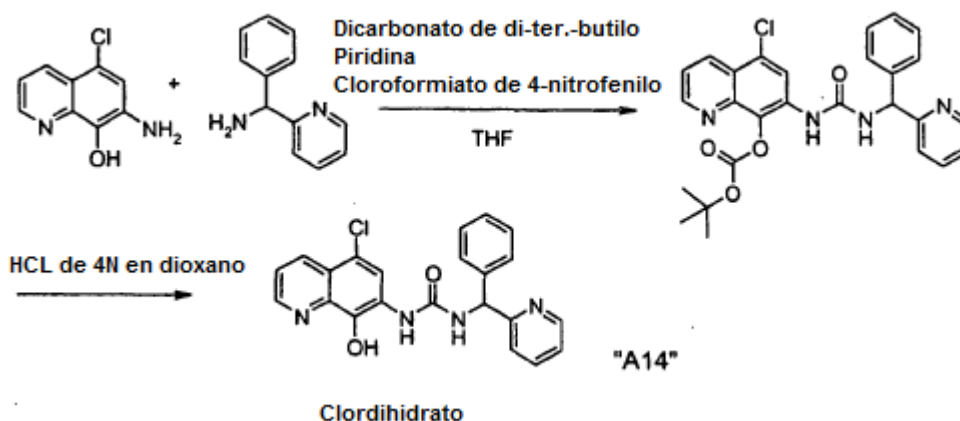


(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos analíticos
"A12"	 <p><i>N</i>-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-difenilpropionamida [a partir de "A11" mediante disociación de éter con <math>\text{Bf}_3</math>]</p>	
"A13"	 <p><i>N</i>-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(fenilpiridin-2-il-amino)-acetamida</p>	

**Ejemplo 2**

- 5 La preparación de 1-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(fenil-piridin-2-il-metil)-urea ("A14") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



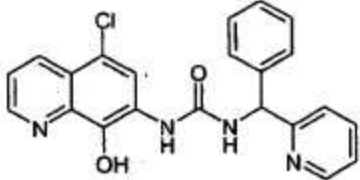
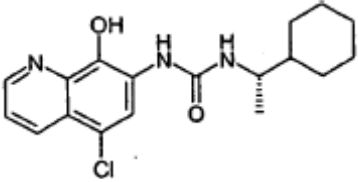
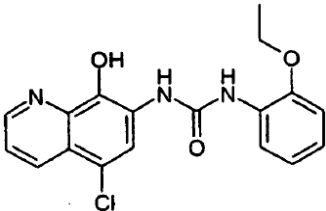
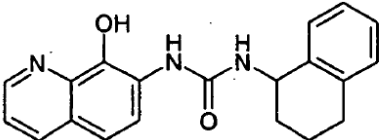
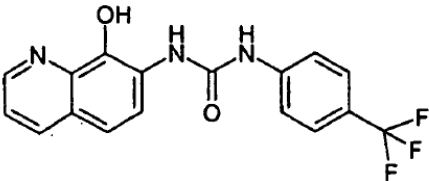
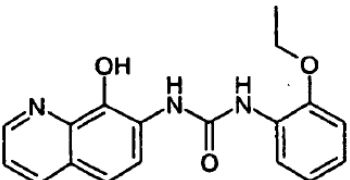
- 2.1 a) Una solución de 389 mg (2.00 mmol) de 7-amino-5-cloro-quinolin-8-ol en 5 ml de THF se mezcla con 480 mg (2.20 mmol) de di-ter-butildicarbonato y 179 ml de piridina y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionan 403 mg (2.00 mmol) de 4-nitrofenilcloroformiato y se revuelve por 1 hora a temperatura ambiente.

- 2.1 b) Luego se adicionan 368 mg (2.00 mmol) de C-fenil-C-piridin-2-il-metilamina y se revuelve por 5 días a temperatura ambiente. Se destila el solvente, se lleva el residuo a diclorometano y se lava con HCl de 0,1 N y NaOH de 0,1 N. la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice: éster ter.-butil-5-cloro-7-[3-(fenilpiridin-2-il-metil)-ureido]-quinolin-8-il-carboxilato como aceite marrón de alta viscosidad; ESI 505.

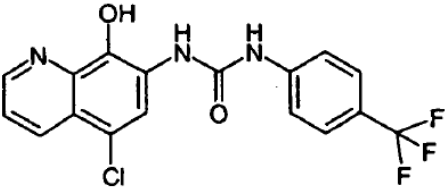
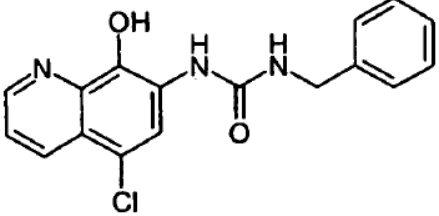
- 2.2 550 mg (0.523 mmol) ter-butil-5-cloro-7-[3-(fenilpiridin-2-il-metil)-ureido]-quinolin-8-il carboxilato se disuelven en 10 ml de una solución de 4N de ácido clorhídrico en dioxano y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. Se destila el solvente y se cromatografía el residuo: 1-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(fenil-piridin-2-il-metil)-urea diclorhidrato como cristales marrón; ESI 405.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 6.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.60 (dd, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz), 8.92 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.6 (bs, 1H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

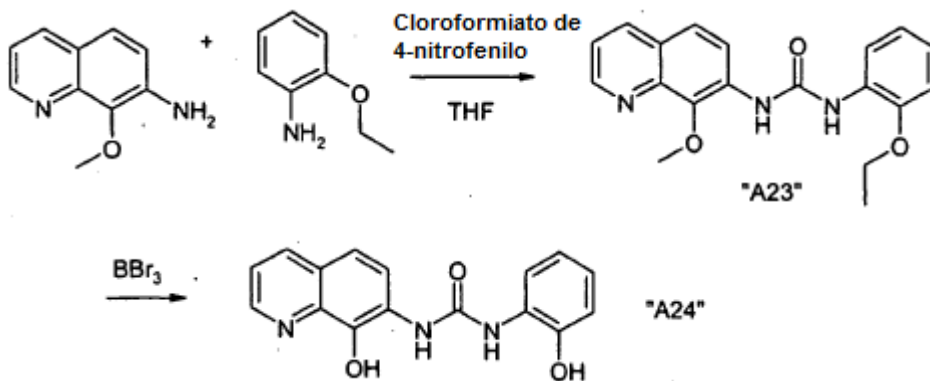
Compuesto No.	Estructura / nombre	
"A15"	 <p>1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(fenil-piridin-2-il-metil)-urea</p>	
"A16"	 <p>1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-((S)-1-ciclohexil-etil)-urea</p>	
"A17"	 <p>1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(2-etoxi-fenil)-urea</p>	
"A18"	 <p>1-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-urea</p>	
"A19"	 <p>1-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea</p>	
"A20"	 <p>1-(2-Etoxi-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>	

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A21"	 <p>1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea</p>
"A22"	 <p>1-Bencil-3-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>

**Ejemplo 3**

- 5 La preparación de 1-(2-hidroxi-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea ("A24") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



**Ejemplo 4**

- 10 La preparación de 1-(2-trifluorometil-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea ("A26") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema

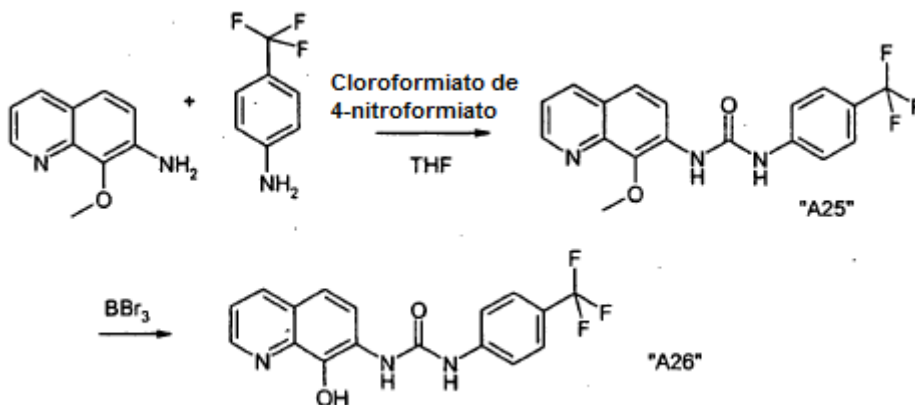


Tabla 1

Inhibición en la proliferación de células tumorales IC <sub>50</sub> [mol/l]	
Compuesto No.	IC <sub>50</sub>
"A1"	9.00E-08
"A2"	2.10E-06
"A3"	1.10E-06
"A14"	9.00E-08
"A19"	1.50E-06
"A20"	2.10E-07

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

#### Ejemplo A: Viales para inyección

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

#### Ejemplo B: Supositorios

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

#### Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

#### Ejemplo D: Ungüento

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

#### Ejemplo E: Tabletas

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

#### Ejemplo F: Grageas

- 25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

#### Ejemplo G: Cápsulas

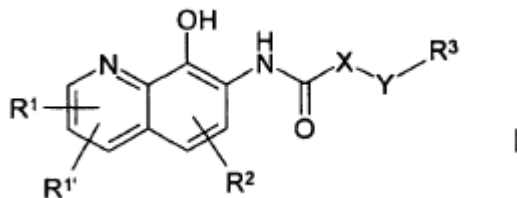
Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

#### Ejemplo H: Ampollas

- 30 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



donde

- 5  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, OH, OA, SH, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, Hal, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', NACOA', NASO<sub>2</sub>A', COOH, COOA o CN,

$R^3$  significa A, Ar, Het, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o CHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

En cuyo caso al menos uno de los residuos

$R^4$  o  $R^5$  significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

- 10  $R^4$ ,  $R^5$  significa respectivamente, independientemente entre sí, H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

X está ausente p significa CH<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup> o O,

Y está ausente o significa alquileo con 1-3 átomos de C,

$R^6$  significa H o A,

- 15 A, A' significan respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

- 20 Ar significa un carbociclo con 5-14 átomos de C, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, SH, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, Hal, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', NACOA', NASO<sub>2</sub>A', COOH, COOA, COA, CHO o CN,

Het significa un heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono-, bi- o tricíclico, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, SH, SA, SOA, SO<sub>2</sub>A, Hal, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NAA', CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONAA', NACOA', NASO<sub>2</sub>A', COOH, COOA, CHO, COA, CN, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 25 n significa 0, 1 o 2,

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

en cuyo caso se excluyen los siguientes compuestos

N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-benzamida,

- 30 N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-octanamida,

2-(Acetilamino)-N-(8-hidroxi-7-quinolil)-acetamida,

N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-N'-fenil-urea,

N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-N'-octil-urea,

N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-N'-(fenilmetil)-urea,

N-(8-Hidroxi-7-quinolil)-acetamida,

N-(5-Cloro-8-hidroxi-7-quinolil)-2-metil-propanamida,

5 4-[[[(5-Cloro-8-hidroxi-7-quinolil)amino]carbonil]amino]-N,N-dioctilbenzolsulfonamida,

Ácido 7-acetamido-8-hidroxi-5-quinolin-carboxílico,

7-Acetamido-5-metil-8-quinolinol.

**2.** Compuestos según la reivindicación 1, donde

R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significan H,

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

**3.** Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

R<sup>2</sup> significa H, OA o Hal,

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

**4.** Compuestos según la reivindicación 1, 2 o 3, donde

Ar significa un carbociclo con 5-14 átomos de C, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A,

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

**5.** Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-4, donde

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S,

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

25 **6.** Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-5, donde

X está ausente o significa CH<sub>2</sub> o NH,

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

**7.** Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-6, donde

30 Y está ausente,

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

**8.** Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-7, donde

35 Ar significa fenilo, naftilo 1,2,3,4-tetrahidronaftalina, no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con OH, OA, Hal y/o A,

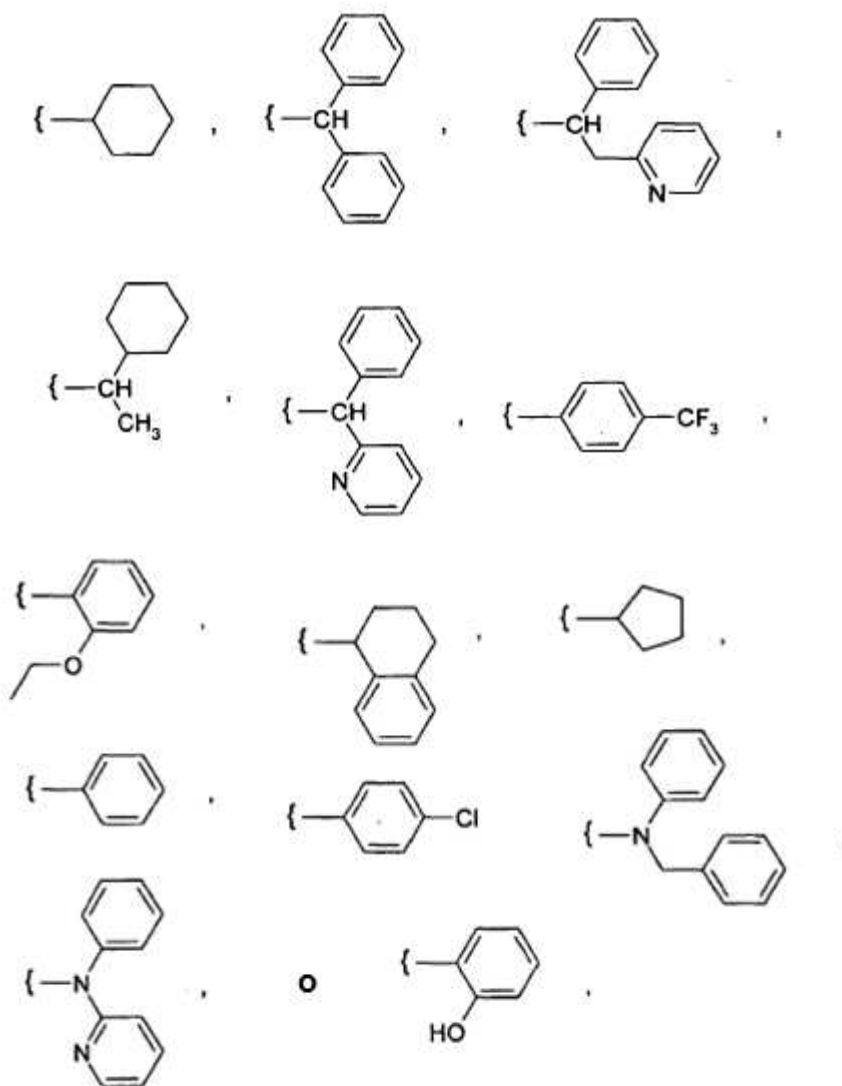
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-8, donde

Het significa piridilo, pirimidinilo, tienilo o furilo,

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

10. Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-9, donde R<sup>3</sup> significa



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

11. Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-10, donde

R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significa H,

R<sup>2</sup> significa H, OA o Hal,

15 R<sup>3</sup> significa A, Ar, Het, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o CHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en cuyo caso al menos uno de los residuos

R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

X está ausente o significa CH<sub>2</sub> o NH,

Y está ausente,

- 5 Ar significa un carbociclo con 5-14 átomos de C, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con OH, OA, Hal y/o A

Het significa un heterociclo aromático, monocíclico, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S,

- 10 A significa respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados con F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

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

- 15 **12.** Compuestos según una varias de las reivindicaciones 1-11 donde

R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> significan H,

R<sup>2</sup> significa H, OA o Hal,

R<sup>3</sup> significa A, Ar, Het, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o CHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

en cuyo caso al menos uno de los residuos

- 20 R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> significan (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

X está ausente o significa CH<sub>2</sub> o NH,

Y está ausente,

- 25 Ar significa fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalina, no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con OH, OA, Hal y/o A,

Het significa piridilo, pirimidinilo, tienilo o furilo,

A significa respectivamente, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C, no ramificado o ramificado, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, cicloalquilo con 3-8 átomos de C o cicloalquilalquilenos con 4-10 átomos de C,

- 30 Hal significa F, Cl, Br o I,

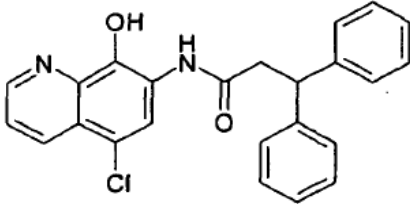
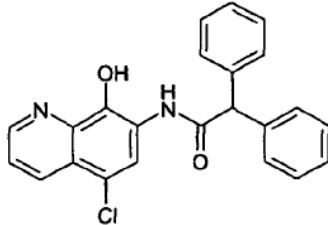
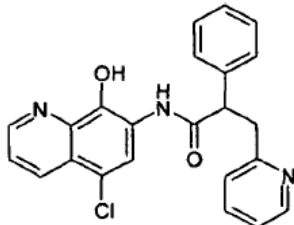
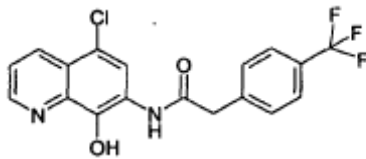
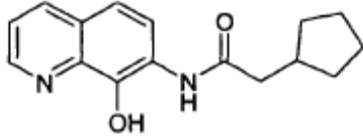
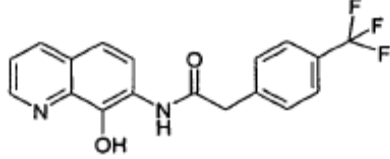
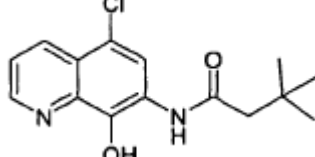
n significa 0, 1 o 2,

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

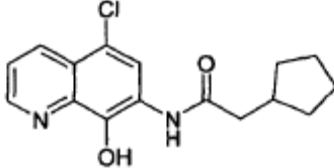
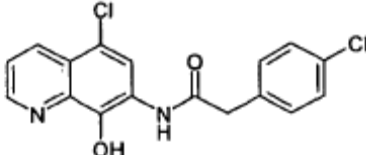
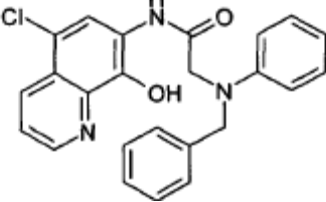
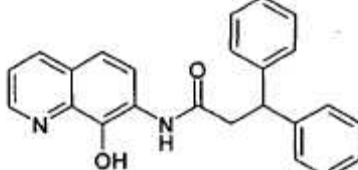
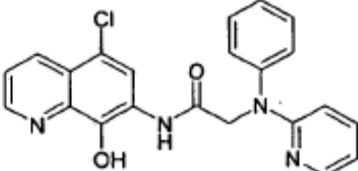
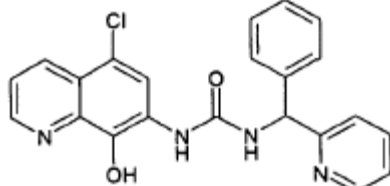
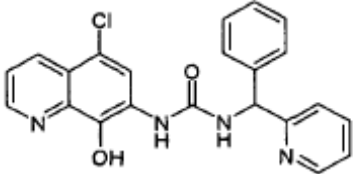
- 13.** Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

- 35

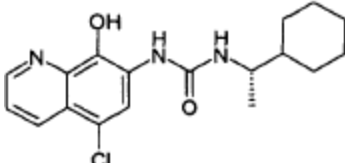
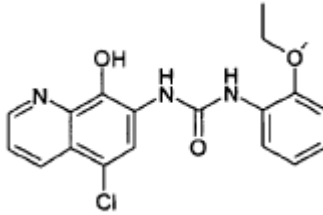
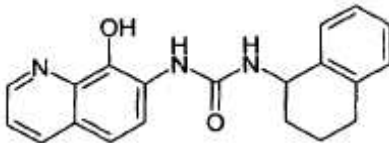
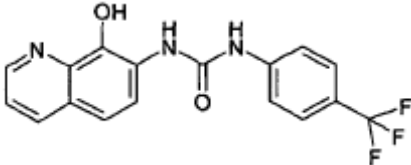
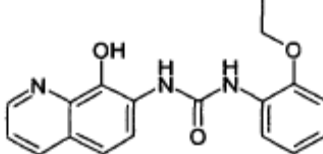
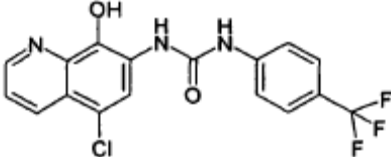
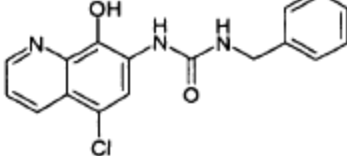


Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	 <p data-bbox="619 501 1209 524">N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-difenil-propionamida</p>
"A2"	 <p data-bbox="635 759 1193 781">N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2,2-difenil-acetamida</p>
"A3"	 <p data-bbox="576 1016 1257 1039">N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-fenil-3-piridin-2-il-propionamida</p>
"A4"	 <p data-bbox="552 1207 1278 1229">N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida</p>
"A5"	 <p data-bbox="651 1375 1190 1397">2-Ciclopentil-N-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-acetamida</p>
"A6"	 <p data-bbox="592 1565 1238 1588">N-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida</p>
"A7"	 <p data-bbox="616 1756 1214 1778">N-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-dimetil-butiramida</p>

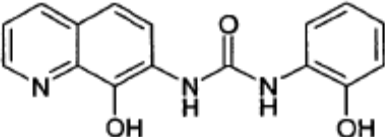
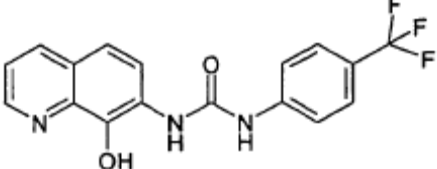
(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A8"	 <p data-bbox="608 521 1219 546"><i>N</i>-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-ciclopentil-acetamida</p>
"A9"	 <p data-bbox="592 712 1235 748"><i>N</i>-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida</p>
"A10"	 <p data-bbox="560 954 1267 981">2-(Bencil-fenil-amino)-<i>N</i>-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-acetamida</p>
"A12"	 <p data-bbox="644 1164 1182 1191"><i>N</i>-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3,3-difenil-propionamida</p>
"A13"	 <p data-bbox="539 1373 1291 1402"><i>N</i>-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-2-(fenil-piridin-2-il-amino)-acetamida</p>
"A14"	 <p data-bbox="580 1603 1251 1626">1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(fenil-piridin-2-il-metil)-urea</p>
"A15"	 <p data-bbox="580 1805 1251 1827">1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(fenil-piridin-2-il-metil)-urea</p>

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A16"	 <p data-bbox="592 517 1241 539">1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-((S)-1-ciclohexil-etil)-urea</p>
"A17"	 <p data-bbox="628 763 1203 786">1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(2-etoxi-fenil)-urea</p>
"A18"	 <p data-bbox="576 936 1257 958">1-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-urea</p>
"A19"	 <p data-bbox="628 1137 1203 1160">1-(8-Hidroxi-quinolin-7-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea</p>
"A20"	 <p data-bbox="671 1328 1161 1350">1-(2-Etoxi-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>
"A21"	 <p data-bbox="587 1518 1241 1541">1-(5-Cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea</p>
"A22"	 <p data-bbox="667 1709 1166 1731">1-Bencil-3-(5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>

(continuación)

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A24"	 <p>1-(2-Hidroxi-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>
"A26"	 <p>1-(2-Trifluorometil-fenil)-3-(8-hidroxi-quinolin-7-il)-urea</p>

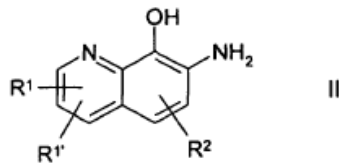
5 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

14. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, **caracterizado porque**

a) para preparar compuestos de la fórmula I, donde

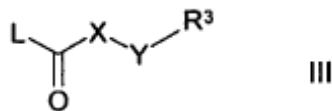
X está ausente o significa CH<sub>2</sub>,

10 un compuesto de la fórmula II



donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

reacciona con un compuesto de la fórmula III



15 donde X está ausente o significa CH<sub>2</sub>,

Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido funcionalmente de modo que sea capaz de reaccionar

o

b) para preparar compuestos de la fórmula I, donde

20 X significa NR<sup>6</sup>,

un compuesto de la fórmula II reacciona con un compuesto de la fórmula IV



donde

Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

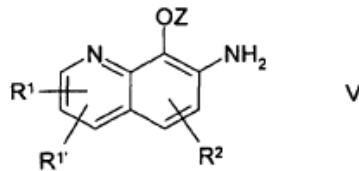
5 c) porque se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

o

d) para preparar compuestos de la fórmula I, donde

X significa NR<sup>6</sup> u O,

un compuesto de la fórmula V



10

donde R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y Z significa un grupo protector de hidroxilo,

reacciona con un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo de

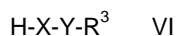
a) cloroformiato de isopropilideno,

15 b) cloroformiato de p-nitrofenilo,

c) difosgeno,

d) trifosgeno,

y un compuesto de la fórmula VI



20 donde X significa NR<sup>6</sup> u O,

Y y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y a continuación se disocia el grupo protector de hidroxilo Z,

y/o

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

25 **15.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-13 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

30 **16.** Uso de compuestos según la reivindicación 1-13 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral, metástasis tumoral y/o SIDA.

17. Uso según la reivindicación 16, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, del riñón, de la y el cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.
- 5 18. Uso según la reivindicación 16, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, carcinoma de colon, glioblastomas y/o carcinoma de mama.
19. Uso según la reivindicación 16, en cuyo caso el tumor es del sistema sanguíneo e inmunitario.
- 10 20. Uso según la reivindicación 16, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 15 21. Uso de compuestos de la fórmula I según reivindicación 1-13 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores, en cuyo caso se administra una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptores de estrógeno, 2) modulador de receptores de andrógeno, 3) modulador de receptores de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.
- 20 22. Uso de compuestos de la fórmula I según reivindicación 1-13 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores, en cuyo caso se administra una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptores de estrógeno, 2) modulador de receptores de andrógeno, 3) modulador de receptores de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.