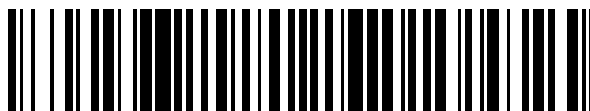


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 009**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2008** **E 08845711 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2220078**

54 Título: **Derivados de benzomorfolina y métodos de uso**

30 Prioridad:

29.10.2007 US 948 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2013

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CALIFORNIA 9132, US**

72 Inventor/es:

**HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE;
MARTIN, MATTHEW W.;
TEFFERA, YOHANNES;
SUBRAMANIAN, RAJU;
WHITE, RYAN;
ZANON, ROGER;
LARROW, JAY;
PAYACK, JOSEPH F. y
DILMEGHANI SERAN, MINA**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 417 009 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 benzomorfolina y métodos de uso

Esta invención está en el campo de los agentes farmacéuticos y específicamente se refiere a compuestos, composiciones y usos para tratar el cáncer.

5 Las proteínas cinasas representan una familia grande de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una primera lista parcial de tales cinasas incluyen ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha
10 convertido en un importante objetivo terapéutico.

Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal
15 como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o post-trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto
20 durante el desarrollo embrionario como el crecimiento normal, y en un número amplio de enfermedades y anomalías patológicas, se encuentra el factor angiogénico conocido como factor de crecimiento endotelial vascular" (VEGF; denominado originariamente "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

El VEGF es una glicoproteína de 46 kDa unida a disulfuro, dimérica relacionada con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF); se produce por líneas de células normales y líneas de células tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; que muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo, córnea de conejo); es quimiotáctico para células endoteliales y monocitos; e induce activadores del plasminógeno en células endoteliales, que participan en la degradación proteolítica de matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen varias isoformas de VEGF, que muestran actividad biológica comparable, pero difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, hay otros miembros de la familia VEGF, tales como el "factor de crecimiento placentario" (PlGF) y VEGF-C.
30

Los receptores de VEGF (VEGFR) son tirosina cinasas receptoras transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptores de VEGF, por ejemplo, VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.
35

Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de manera paracrina y a través del riego sanguíneo mejorado, acelera el crecimiento tumoral. El aumento de la expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. La evidencia directa del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se muestra en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes dominantes negativos de VEGFR-2 que inhiben la transducción de señales, y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas de células tumorales *in vivo* como resultado de angiogénesis tumoral inhibida.
40 45

Se considera la angiogénesis como un requisito previo absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de alrededor de 1-2 mm; hasta este límite, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales por difusión. Cada tumor, independientemente de su origen y su causa, depende por tanto de la angiogénesis para su crecimiento después de alcanzar un determinado tamaño.

Tres mecanismos principales desempeñan un papel importante en la actividad de inhibidores de la angiogénesis frente a tumores: 1) inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores en reposo avascular, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre proliferación y muerte celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hasta y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando así el efecto de estimulación del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 77-114 (2001).
50 55

Los VEGF son excepcionales porque son los únicos factores de crecimiento angiogénicos que se sabe que

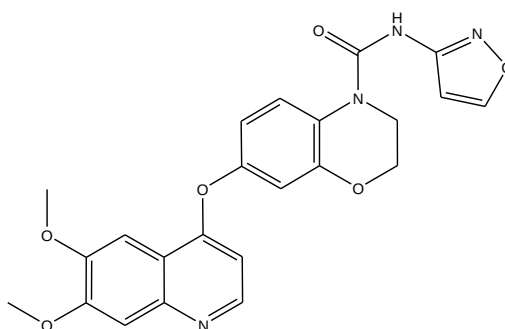
contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. De hecho, la hiperpermeabilidad vascular y el edema que se asocian con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por medio de la producción de VEGF.

Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una regulación por incremento marcada de VEGF en numerosos tejidos, por lo tanto situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o disfunción circulatoria normalmente invocan respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, asociada con edema, intercambio transendotelial alterado y extravasación macromolecular, que está acompañada frecuentemente por diapedesis, puede dar como resultado deposición de matriz excesiva, proliferación estromal aberrante, fibrosis, etc. Por lo tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, los reguladores de la angiogénesis se han convertido en un importante objetivo terapéutico.

La angiogénesis, el proceso de germinación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente y la arteriogénesis, la remodelación de vasos pequeños en vasos de conducción más grandes son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos de adulto. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación de tejidos, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia de tejido y ciclo menstrual. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos con animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición de crecimiento tumoral y retinopatía. También, el desarrollo de tejido del patológico paño en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse por inhibidores de la angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto al miocardio, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. La germinación de nuevos vasos y/o la expansión de vasos pequeños en tejidos isquémicos previenen la muerte de tejido isquémico e inducen la reparación de tejido. Se sabe que determinadas enfermedades se asocian con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o tras un trasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo denominadas tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

El documento WO 05/070891 (la totalidad del cual se incorpora en el presente documento como referencia) describe determinados derivados de benzomorfolina que son útiles como inhibidores de VEGF, incluyendo el siguiente compuesto de referencia 1:

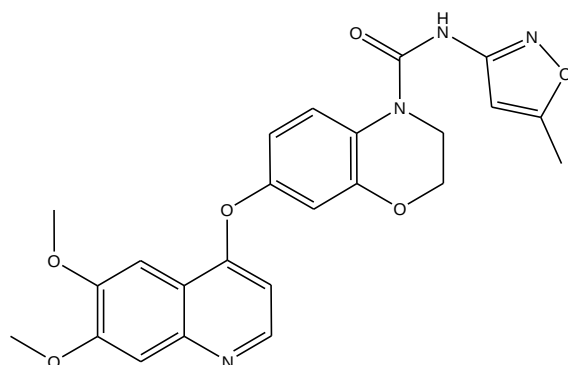


WO 05/070891 Ej. 781
Comp. de ref. 1

Los compuestos de benzomorfolina de la presente invención presentan ventajas inesperadas en comparación con el compuesto más próximo en la técnica anterior, el compuesto de referencia 1.

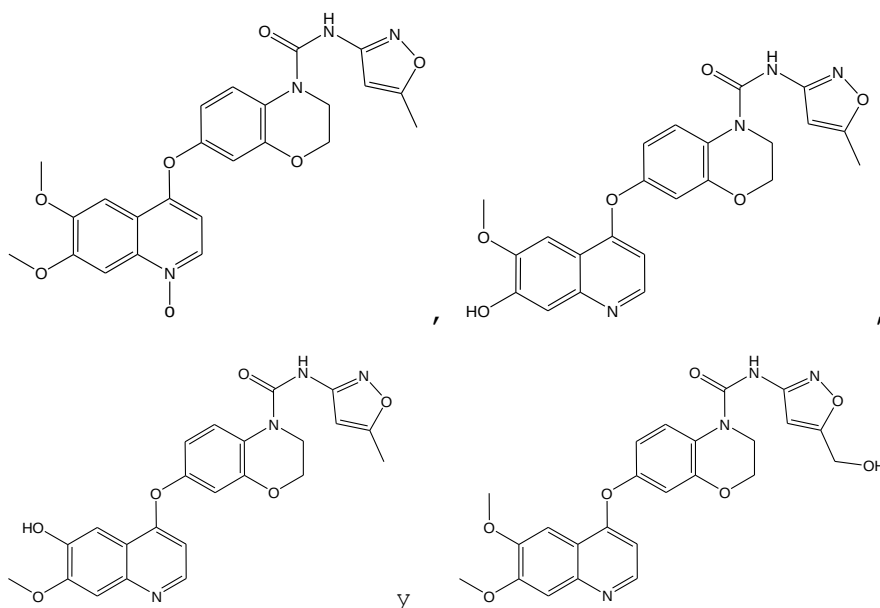
Descripción de la Invención

Una clase de compuestos útiles en el tratamiento del cáncer y la angiogénesis está definida por el siguiente compuesto A:



A

o un metabolito del compuesto A seleccionado de



y

5 sales o solvatos de los mismos según la reivindicación 1.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos anteriormente, junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un uso médico de tratamiento del cáncer en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

10 La invención también se refiere a un uso médico de inhibición de la angiogénesis en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

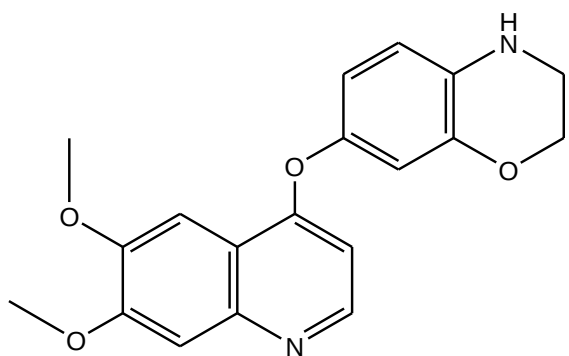
La invención también se refiere a un uso médico para el tratamiento de tumores en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

15 La invención también se refiere a un uso médico de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

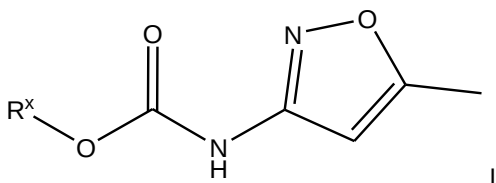
La invención también se refiere a un uso médico de reducción del tamaño tumoral en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

La invención también se refiere a un uso médico de inhibición de la metástasis de tumores en un sujeto usando los compuestos anteriores o bien solos o bien en combinación con otro agente terapéutico.

20 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto A, sales, y solvatos del mismo que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula I



con un compuesto de la siguiente fórmula II



en la que R^x es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente;

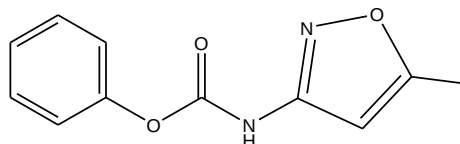
5 en presencia de

- (1) un disolvente polar; y
- (2) una base.

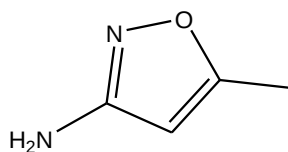
10 Los disolventes polares adecuados incluyen, pero no se limitan a ésteres, tales como acetatos de alquilo (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares), amidas (tales como dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, dimetilacetamida y similares), hidrocarburos clorados (tales como benceno clorado, cloruro de metileno, dicloroetano y similares), éteres (tales como metil t-butil éter, tetrahidrofurano y similares), piridina y n-metil-morfolina, o cualquier combinación de los mismos. Los disolventes polares preferidos incluyen acetato de etilo, acetato de isopropilo y N-metil-pirrolidona ("NMP").

15 Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a hidróxidos metálicos (tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio y similares), aminas terciarias orgánicas (tales como trietilamina, diisopropilamina y similares), alcóxidos metálicos (tales como metóxido, etóxido, t-butoxido de sodio o potasio y similares), carbonatos metálicos (tales como carbonato de potasio o sodio y similares), bicarbonatos (tales como bicarbonato de potasio o sodio y similares), amiduros de litio (tales como diisopropilamiduro de litio y similares), alquil-litios (tal como butil-litio y similares), piridina y N-metilmorfolina, o cualquier combinación de los mismos. Las bases preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

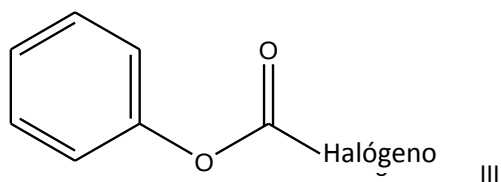
La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula II es



25 La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula II se prepara poniendo en contacto



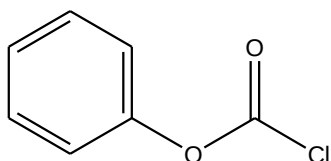
con un compuesto de la siguiente fórmula III



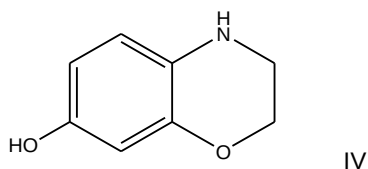
en presencia de

- (1) un disolvente polar; y
- (2) una base.

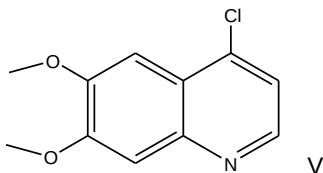
5 La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula III es



La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula I se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula IV

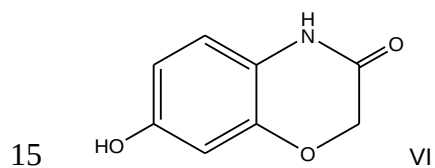


10 con un compuesto de fórmula V



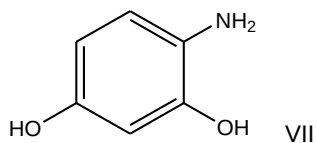
en presencia de N-metil-pirrolidinona y t-butoxido de potasio.

La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula IV se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula VI

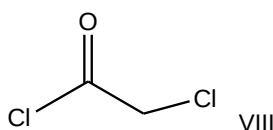


con BH_3 , MeOH y HCl.

La presente invención se refiere además a un procedimiento en el que el compuesto de fórmula VI se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula VII



20 con un compuesto de fórmula VIII



en presencia de carbonato de potasio y tolueno.

La invención se refiere además a un compuesto preparado mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

- 5 Se ha descubierto que el compuesto A y las sales del mismo presentan ventajas sorprendentes inesperadas en comparación con el compuesto estructuralmente más próximo que se encuentra en la técnica anterior, es decir, el compuesto de referencia 1. Específicamente, los compuestos de la presente invención exhiben características *in vivo* mejoradas notablemente en comparación con el compuesto de referencia 1.

- 10 El compuesto A y el compuesto de referencia 1 inhiben ambos de manera potente la proliferación inducida por VEGF en ensayos basados en células *in vitro* tal como se muestra a continuación en la tabla 1 (este ensayo se describe en el documento WO 05/070891).

TABLA 1

Compuesto	Cl ₅₀ de HUVEC (nM)
Compuesto de referencia 1	7
Compuesto A	2

- 15 Las tablas 2 a 6 a continuación describen los resultados obtenidos en el modelo *in vivo* de córnea de rata de angiogénesis para (1) el compuesto de referencia (base libre) 1, (2) el compuesto A (base libre) y (3) la sal de clorhidrato del compuesto A. Se realizó un ensayo de angiogénesis de córnea de rata inducida por VEGF usando el siguiente procedimiento:

- 20 En aspectos vitales: Se asignaron aleatoriamente ratas CD hembras que pesaban aproximadamente 250 gramos a uno de seis grupos de tratamiento. En el día de la cirugía, se anestesiaron las ratas de manera temporal usando isoflurano. Se realizó una incisión vertical en la línea media de la córnea y se creó una cavidad para separar las capas de tejido conjuntivo del estroma. La distancia entre el ápice de la cavidad y el limbo era de aproximadamente 1,8 mm. Un disco de filtro de nylon pre-mojado se insertó al ápice de la cavidad (en el caso del grupo de tratamiento control, los discos se empaparon en un tampón que contenía albúmina sérica bovina; en los grupos de tratamiento restantes, los discos se empaparon en un tampón que contenía albúmina sérica bovina más VEGF humano para inducir angiogénesis). A los diferentes grupos de tratamiento se les dosificó diariamente o bien vehículo (Ora PlusTM, un vehículo comercialmente disponible) o bien una cantidad designada de compuesto de prueba formulado en vehículo.

- 30 Terminación y análisis del estudio: Después de siete días, se sacrificaron las ratas y se fotografiaron las córneas implantadas usando una lámpara de hendidura oftálmica Nikon SV-3. Se generaron datos numéricos a partir de las imágenes digitales usando el sistema de análisis de imagen Metamorph (Universal Imaging). Se analizaron tres criterios de valoración en cada imagen de córnea: (1) distancia de colocación de disco desde el limbo, (2) número de recipientes que cruzan una línea perpendicular en el punto medio de la distancia de colocación de disco, y (3) área de vaso sanguíneo, tal como se determina mediante la fijación de un umbral y el recuento automatizado de píxeles. Solamente se muestra el número de vasos sanguíneos en las tablas ya que este criterio de valoración se correlacionó bien con el área de vaso sanguíneo.

- 35 Análisis estadístico: Se analizaron los resultados con el programa estadístico StatView usando ANOVA de una vía, seguido por la prueba de diferencia menos significativa de Fisher. Los datos se representan como la media $\pm$ EE y P<0,05 se consideró significativo.

Se calcularon los valores de AUC y DE₅₀ usando métodos bien conocidos en la técnica.

TABLA 2

- 40 Compuesto de referencia 1 (base libre)

Grupo de tratamiento	N.º de ratas en el grupo	N.º promedio de vasos	Error estándar / p	AUC (ng*h/ml)
Disco control + vehículo	7	5,7	3,0 /NA	
Disco de VEGF + vehículo	7	19,7	4,7 /NA	

Disco de VEGF + comp. de ref. 0,01 mg/kg	7	22,0	3,9 /NS	0
Disco de VEGF + comp. de ref. 0,03 mg/kg	7	25,4	3,6 /NS	22,5
Disco de VEGF + comp. de ref. 0,1 mg/kg	7	19,3	2,6 /NS	68,5
Disco de VEGF + comp. de ref. 0,3 mg/kg	8	15,9	4,0 /NS	204,6

DE₅₀ > 0,3 mg/kg (los datos recogidos no permitieron el cálculo de la DE₅₀. No se produjo una reducción del cincuenta por ciento en el número de vasos formados a la dosis más alta sometida a prueba).

NS, no significativo; NA, no aplicable.

TABLA 3

5

Compuesto A (base libre)

Grupo de tratamiento	N.º de ratas en el grupo	N.º promedio de vasos	Error estándar / p	AUC (ng*h/ml)
Disco control + vehículo	7	8,6	3,8 /NA	
Disco de VEGF + vehículo	5	37,2	4,3 /NA	
Disco de VEGF + comp. A 0,03 mg/kg	8	24,5	4,4 / =0,0477	108,9
Disco de VEGF + comp. A 0,1 mg/kg	8	24,9	5,6 / =0,0543	203
Disco de VEGF + comp. A 0,3 mg/kg	7	5,4	2,1 / <0,0001	729,5
Disco de VEGF + comp. A 1,0 mg/kg	6	2,3	2,0 / <0,0001	2368,9

DE₅₀ = 0,16 mg/kg

AUC en DE₅₀=400 ng*h/ml

NS, no significativo; NA, no aplicable.

TABLA 4

10

Compuesto A (sal de HCl)

Ejecución n.º 1

Grupo de tratamiento	N.º de ratas en el grupo	N.º promedio de vasos	Error estándar / p	AUC (ng*h/ml)
Disco control + vehículo	8	13,1	5,9 /NA	
Disco de VEGF + vehículo	8	26,8	4,6 /NA	
Disco de VEGF + comp. A 0,03 mg/kg	6	15,3	4,7 /NS	161,7
Disco de VEGF + comp. A 0,1 mg/kg	8	9,3	3,9 / =0,0050	459,9
Disco de VEGF + comp. A 0,3 mg/kg	8	4,3	2,4 / =0,0004	1187,9
Disco de VEGF + comp. A 1,0 mg/kg	8	0,4	0,4 / <0,0001	3638,2

DE₅₀ = 0,04 mg/kg

AUC en DE₅₀=200 ng*h/ml

NS, no significativo; NA, no aplicable.

TABLA 5

Compuesto A (sal de HCl)

Ejecución n.º 2

Grupo de tratamiento	N.º de ratas en el grupo	N.º promedio de vasos	Error estándar / p	AUC (ng*h/ml)
Disco control + vehículo	8	5,4	2,6 /NA	
Disco de VEGF + vehículo	8	28,3	3,3 /NA	
Disco de VEGF + comp. A 0,01 mg/kg	7	28,9	4,4 /NS	95,8
Disco de VEGF + comp. A 0,03 mg/kg	8	25,5	4,7 /NS	272,1
Disco de VEGF + comp. A 0,1 mg/kg	7	18,0	5,5 /NS	954,3
Disco de VEGF + comp. A 0,3 mg/kg	8	7,3	3,8 / =0,0006	3899,5

DE₅₀ = 0,15 mg/kg5 AUC at DE₅₀=2000 ng*h/ml

NS, no significativo; NA, no aplicable.

TABLA 6

Compuesto A (sal de HCl)

Ejecución n.º 3

Grupo de tratamiento	N.º de ratas en el grupo	N.º promedio de vasos	Error estándar /p	AUC (ng*h/ml)
Disco control + vehículo	7	2,7	1,0 /NA	
Disco de VEGF + vehículo	7	24,7	2,7 /NA	
Disco de VEGF + comp. A 0,01 mg/kg	8	28,4	3,6 /NS	21,8
Disco de VEGF + comp. A 0,03 mg/kg	8	32,0	3,3 /NS	80,2
Disco de VEGF + comp. A 0,1 mg/kg	8	15,4	4,1 / =0,0307	321,8
Disco de VEGF + comp. A 0,3 mg/kg	8	4,8	1,6 /<0,0001	677,4

10 DE₅₀ = 0,14 mg/kgAUC en DE₅₀= 338 ng*h/ml

NS, no significativo; NA, no aplicable.

Pueden observarse dos puntos importantes a partir de una revisión de las tablas 2 y 3:

15 (1) El compuesto A (base libre) tiene una DE₅₀ considerablemente menor que el compuesto de referencia 1 (base libre), 0,16 mpk frente a > 0,3 mpk; y

(2) en las mismas dosis, el compuesto A (base libre) tiene una exposición sistemáticamente mayor a través de dosis sometidas a prueba que lo observado para el compuesto de referencia 1 (base libre). Esta observación se correlaciona con el perfil farmacocinético superior del compuesto A en la rata en comparación con el compuesto de referencia 1 tal como se indica en la tabla 7.

20 Las tablas 4-6 ilustran la actividad farmacológica del compuesto A en el ensayo de angiogénesis de córnea de rata cuando se dosifica como una sal de HCl. Cabe señalar que el valor de AUC en DE₅₀ en la ejecución n.º 2 para la sal

de clorhidrato del compuesto A (mostrado en la tabla 5) está en desacuerdo obvio con los datos obtenidos a partir de las otras dos ejecuciones realizadas con la sal de clorhidrato del compuesto A así como la ejecución realizada con la base libre. El motivo para esta discrepancia se desconoce, y no se cree que los datos farmacocinéticos obtenidos en la ejecución n.º 2 (tabla 5) sean representativos de las características del compuesto A.

- 5 Una comparación del AUC promedio en la DE₅₀ para los otros 2 estudios conducidos con la sal de HCl del compuesto A (es decir, tablas 4 y 6) y el estudio conducido con la base libre del compuesto A (tabla 3) es similar al valor obtenido de la ejecución n.º 3 de la sal de HCl notificado en la tabla 6 (313 ng*h/ml frente a 338 ng*h/ml). Por consiguiente, los datos de la ejecución n.º 3 se usan para representar la eficacia del compuesto A en el modelo de angiogénesis de córnea de rata: DE₅₀ = 0,14 mg/kg, AUC en DE₅₀=338 ng*h/ml.
- 10 La tabla 7 proporciona información adicional sobre los perfiles farmacocinéticos del compuesto de referencia 1 y el compuesto A. Los datos contenidos en esta tabla se obtuvieron usando métodos bien conocidos en la técnica.

TABLA 7

Parámetro PK	Comp. de ref. 1	Comp. A
Aclaramiento de rata (l/h/kg)	0,8	0,4
Volumen de distribución de rata (l/kg)	1,0	1,0
Rata i.v. T _{1/2} (h)	4,73	2,1
Rata v.o. T _{1/2} (h)	2,4	2,0
Rata v.o. (2 mpk) %F	67	59
Rata v.o. (2 mpk) AUC _{0-t} (ng*h/ml)	1705	2796
Rata v.o. (2 mpk) AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	1706	2813
Microsoma de hígado de rata (µl/min/mg)	65	45
Microsoma de hígado humano (µl/min/mg)	29	17

- 15 Las tablas 8 – 14 a continuación proporcionan los resultados obtenidos en varios modelos de tumor de xenoinjerto *in vivo* usando el compuesto A. Los procedimientos usados son bien conocidos en la técnica. En general, las líneas de células tumorales de interés se expanden en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). La administración posterior del compuesto por sonda oral comienza en cualquier lugar desde el día 10 hasta el día 28 posterior a la exposición de células tumorales y continúa una vez al día durante la duración del experimento. La progresión del crecimiento tumoral va seguido por mediciones de calibre tridimensional y se registran en función del tiempo. El análisis estadístico inicial se realiza mediante análisis de mediciones repetidas de la varianza (RMANOVA) seguido por pruebas Scheffe *post hoc* para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus™) se usó como control.
- 20

TABLA 8

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre xenoinjertos HT29

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar				
	día 14	día 17	día 20	día 25	día 29
Vehículo	250 / 17	367 / 34	545 / 51	715 / 69	869 / 91
3 mpk de comp. A	248 / 16	343 / 38	450 / 38	502 / 48	499 / 52
10 mpk de comp. A	249 / 16	313 / 22	374 / 35	396 / 39	326 / 30
30 mpk de comp. A	250 / 17	290 / 13	354 / 26	286 / 23	248 / 19

TABLA 9

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre xenoinjertos A431

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar				
	día 11	día 14	día 17	día 21	día 24
Vehículo	266 / 18	366 / 48	518 / 76	734 / 100	1036 / 79
1 mpk de comp. A	264 / 16	396 / 21	547 / 37	850 / 75	622 / 47
3 mpk de comp. A	267 / 19	366 / 37	461 / 30	550 / 44	390 / 20
10 mpk de comp. A	267 / 18	311 / 30	298 / 33	248 / 30	179 / 23

TABLA 10

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre grandes xenoinjertos Calu-6 establecidos

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar						
	día 28	día 32	día 35	día 39	día 42	día 45	día 48
10 mpk de	705 / 54	761 / 58	731 / 53	791 / 55	834 / 65	963 / 78	967 / 91

comp. A							
---------	--	--	--	--	--	--	--

TABLA 11

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre grandes xenoinjertos A431 establecidos

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar								
	día 16	día 20	día 23	día 27	día 30	día 33	día 36	día 47	día 50
10 mpk de comp. A	633 / 41	539 / 41	388 / 38	335 / 33	274 / 39	236 / 42	240 / 45	226 / 39	217 / 42

TABLA 12

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre xenoinjertos Calu-6

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar				
	día 17	día 20	día 24	día 28	día 31
Vehículo	283 / 22	463 / 33	588 / 44	774 / 73	954 / 84
1 mpk de comp. A	282 / 23	428 / 36	528 / 45	599 / 52	697 / 64
3 mpk de comp. A	283 / 24	390 / 38	455 / 42	507 / 53	588 / 66
10 mpk de comp. A	285 / 24	369 / 37	401 / 56	442 / 64	534 / 68

5 TABLA 13

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre xenoinjertos A431 (MOA)

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar						
	t= 0	t=12 h	día 1	día 2	día 3	día 7	día 14
Vehículo	223 / 24	241 / 25	269 / 29	335 / 42	365 / 41	528 / 49	760 / 80
10 mpk de comp. A		228 / 22	227 / 18	243 / 28	225 / 24	232 / 28	183 / 30

TABLA 14

Efecto del compuesto A (v.o., qd) sobre xenoinjertos A431 (MOA)

Grupo de tratamiento	Volumen tumoral (mm ³) / error estándar								
	t=0	t=6 h	t=12 h	día 1	día 2	día 3	día 5	día 7	día 14
Vehículo	351 / 26	359 / 36	370 / 37	385 / 45	404 / 26	435 / 36	599 / 45	760 / 80	597 / 44
30 mpk de comp. A		342 / 23	320 / 21	348 / 31	333 / 33	314 / 28	300 / 19	183 / 30	268 / 21

10 La tabla 15 proporciona a continuación los resultados obtenidos cuando el compuesto A se ejecutó en un modelo de metástasis ósea *in vivo*. El procedimiento usado para generar los datos es tal como sigue:

Materiales y métodos

15 Se inyectaron células MDA-231 Luc (1×10^5) en el ventrículo izquierdo cardiaco de ratones desnudos atímicos, hembra, de 4 a 6 semanas de edad (Harlan Sprague Dawley). Se confirmaron las inyecciones intracardiacas positivas por bioluminiscencia de cuerpo entero, y se asignaron aleatoriamente los ratones en los grupos (n = 10). El tratamiento comenzó en el día 0 con cualquiera de los siguientes 4 tratamientos: Ora-Plus v.o. como vehículo dos veces al día, OPG recombinante (OPG-Fc) 3,0 mg/kg s.c. tres veces a la semana, compuesto A 30 mg/kg v.o. dos veces al día, y compuesto A v.o. una vez al día. Se realizó la formación de imágenes bioluminiscentes *in vivo* dos veces a la semana con un sistema de formación de imágenes IVIS-200 (Xenogen Corp.). Quince minutos antes de la formación de imágenes, a los ratones se les administró luciferina 150 mg/kg por inyección i.p. Se recogieron las imágenes y se analizaron con el software Living Image (Xenogen Corp.), incluyendo la región de interés la región del fémur/tibia de las extremidades traseras.

20

TABLA 15

Grupo de tratamiento	Bioluminiscencia (fotones/s) / Error estándar						
	Día 1	Día 5	Día 8	Día 13	Día 15	Día 19	Día 22
Vehículo	49,94 / 0,11	5,32 / 0,14	5,93 / 0,18	6,80 / 0,17	7,38 / 0,18	7,94 / 0,18	8,60 / 0,24
OPG-Fc 3 mg/kg	4,80 / 0,07	5,40 / 0,11	5,61 / 0,15	6,75 / 0,14	7,23 / 0,14	8,00 / 0,12	8,42 / 0,10

Comp. A 30 mg/kg BID	5,20 / 0,09	5,24 / 0,12	6,21 / 0,10	6,87 / 0,14	7,36 / 0,16	7,88 / 0,14	7,95 / 0,22
Comp. A 30 mg/kg QD	5,06 / 0,08	5,43 / 0,11	6,12 / 0,08	7,03 / 0,16	7,55 / 0,12	7,99 / 0,20	8,50 / 0,15

Indicaciones

Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria de cinasas, tal como actividad inhibitoria de VEGFR/KDR. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos nocivos de VEGF.

Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de tejidos blandos y huesos); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización después de una lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular de hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención son útiles en terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumáticas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumores, derrames turbios, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixtas; artritis tras infección (cuando no puede hallarse ningún organismo patógeno vivo en o en la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativas, tales como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo de un trastorno relacionado con la inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular sinovitis bursal y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede por ejemplo, ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad, por ejemplo, artritis, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención es aplicable además al tratamiento sistémico de inflamación, por ejemplo, enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas tendinosas. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia de o estar asociada con enfermedad o además (en un sentido más amplio de la invención) con invención quirúrgica, incluyendo, en estados particulares tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiositis. La presente invención además es especialmente aplicable al tratamiento de inflamación, por ejemplo, enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Estos compuestos pueden usarse como principios activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, efectos secundarios coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con *Helicobacter* de úlcera péptica, fracturas, fiebre por rasguños de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquéllas asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos contra tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de la tiroides (especialmente enfermedad de Graves) y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica del síndrome de ovario poliquístico (síndrome Stein-Leventhal)) ya que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, mal de altura, traumatismo o hipoxia inducido por edema cerebral o pulmonar, edema ocular y macular, ascitis, y otras enfermedades en las que

5 hiperpermeabilidad vascular, derrames, exudados, extravasación de proteínas o edema es una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación estromal (por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras por bacterias, hongos, úlceras de Mooren y colitis ulcerosa.

10

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis no deseada, edema o deposición del estroma en infecciones virales tal como infecciones por herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos y toxoplasmosis, después de un traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria. Los compuestos

15 también son útiles en la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomy radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónica, complicaciones posteriores al láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

20

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, neoplasias hematopoyéticas, incluyendo leucemia y linfoma, derrames pleurales o pericárdicos inducidos por tumor y ascitis maligna.

25

Tal como se usan en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, y similares, esto se toma que significa también un único compuesto, sal, y similares.

30

Definiciones

“Angiogénesis” se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, que beneficia la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos por la germinación de células endoteliales de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar propiedades de tamaño, madurez, dirección o flujo para mejorar la perfusión de sangre del tejido.

35

Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento se refiere a o describe el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer cervicouterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Los términos “que trata”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

40

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una modalidad preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

45

El término “tratamiento” (o “que trata”) incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien para prevenir la aparición de trastornos por completo o bien para retrasar la aparición de un estadio evidente de manera preclínica de trastornos en individuos).

La frase “terapéuticamente efectivo” pretende calificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan los efectos secundarios adversos asociados normalmente con las terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células en proliferación rápida asociado con la neoplasia, o realizan una regresión de la neoplasia.

50

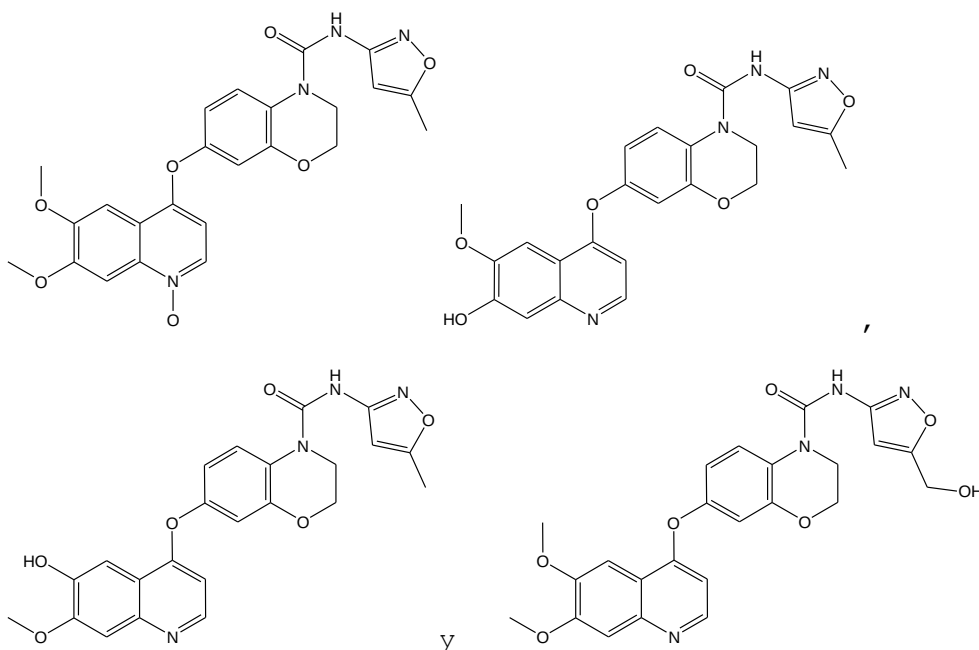
El término “halógeno” (o “halo”) significa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que tales anillos pueden unirse juntos de manera condensada. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. El arilo más preferido es fenilo. Tal grupo “arilo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo, alquilamino inferior, y similares. El fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente de arilo benzodioxolilo.

El término “heteroarilo” indica sistemas de anillos de arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, en los que el/los átomo(s) de nitrógeno y azufre de anillo se oxida(n) opcionalmente, y el/los átomo(s) de hidrógeno se cuaterniza(n) opcionalmente. Los ejemplos incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo]. El grupo “heteroarilo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo, alquilamino inferior, y similares.

El término “que comprende” significa que es de extremos abiertos, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término “metabolito activo” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de los siguientes compuestos:



La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien a corto plazo o bien a largo plazo de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo aquéllos descritos previamente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento anticancerígeno.

La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, adyuvante o diluyente.

Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo farmacéutico, también puede usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición individual.

La frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), en la definición de uso de un compuesto de la presente invención y otro principio farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y pretende abarcar también la coadministración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fijada de estos principios activos o en capsulas múltiples, separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosis aceptados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes, o bien de manera simultánea con o bien después de la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en la extirpación quirúrgica seguida por o bien radioterapia o bien quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes de alquilación de ADN, agentes intercaladores de ADN, inhibidores de CDK o venenos de los microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas son ligeramente inferiores a la máxima dosis tolerada y, por lo tanto, toxicidades limitantes de la dosis incluyen generalmente, náuseas, vómitos, diarrea, caída del cabello, neutropenia y similares.

Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, es decir, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de inhibidores de la timidilato sintasa/de tipo antimetabolito. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina 1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina A, epirubicina, erbestatina, esorubicina, esperamicina A1, esperamicina A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin

- Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.
- Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alestonina, amonafida, anfetinila, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplastón A10, antineoplastón A2, antineoplastón A3, antineoplastón A5, antineoplastón AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurona, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clancfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, NMF-5N de Grifolan, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxiurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuak, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilaniilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina ácido polipreico Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, Stypoldione, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, Topostin, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ucraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanólidos y YM-534 de Yamanouchi.
- Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoyetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario de apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína que estimula la eritropoyesis novedosa, octreotida de NSC 631570, oprelvecina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peg-interferón alfa-2b, polisulfato de pentosano

sódico, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitimocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, decaóxido de tetracloro, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna contra Maruyama, vacuna contra lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bc1-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM idiopático 105AD7 (CRC Technology), AcM idiopático contra CEA (Trilex), AcM contra LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina-itrio 90 epitelial polimórfico (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiletiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna contra oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna contra lisados celulares de melanoma vírico (Hospital Royal Newcastle) o valspodar.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con inhibidores de VEGFR incluyendo

- 25 N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;
 4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;
 N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;
 30 Éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;
 N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;
 N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina
 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida
 35 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina
 N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina
 N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 40 N-[3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida.
 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 45 N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-((3-azetidilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(4-piperidinilo)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

5 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

10 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

N-[4-(terc-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

15 Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia de combinación: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

20 En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptores o enzimas), y de ese modo promueve la muerte celular o detiene el crecimiento celular.

25 Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTINTM (trastuzumab), que puede usarse para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXANTM (rituximab), ZEVALINTM (ibritumomab tiuxetán), y LYMPHOCIDETM (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVACTM que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXARTM (yodo 131-tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfomas no Hodgkin.

30 Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligandos de los mismos) tales como AVASTINTM o VEGF-TRAPTM, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a estos), agentes inhibidores EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que específicamente se enlazan a los mismos) tales como ERBITUXTM (IMC-C225) y VECTIBIXTM (panitumumab) IRESSATM (gefitinib), TARCEVATM (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimientos, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a su receptor "c-Met" así como inhibidores de molécula pequeña de la actividad c-Met cinasa.

45 Otros agentes antiangiogénicos incluyen antagonistas de Tek, Campath, IL-8, B-FGF (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, que se unen específicamente a anticuerpos o regiones de unión a antígenos, o antagonistas del receptor de TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), que se específicamente al receptor anti-ef y/o anticuerpos anti-efrina o regiones de unión a antígenos (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, que se unen específicamente a anticuerpos o regiones de unión a antígenos) así como anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de PDGFR cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a

antígenos que se unen específicamente a los mismos).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, EE.UU.); Alphastatin, (BioActa, R.U.); M-PGA, (Celgene, EE.UU., US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); AcMalfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcManti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC: antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, R.U.); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); Metastatin, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (DCIp), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y Lilly, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto para la Investigación sobre el Cáncer de Génova, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (DCIp), (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Munich, Alemania, Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); cetuximab (DCI), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); Endostatin, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATIN, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171, (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (DCIp), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (DCIp), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, basada en gen, VEGF-2, (Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProIX, EE.UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de Columbia Británica, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, R.U.); atiprimod (DCIp), (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno de urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (DCIp), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores HIF-1alfa, (Xenova, R.U.); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, R.U.); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional sobre Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de KDR cinasa, (Celltech Group, R.U., y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad del Estado de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad del Estado de Wayne, EE.UU.); CV 247, (Ivy Medical, R.U.); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento del endotelio vascular, (Xenova, R.U.); irsogladina (DCI), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (DCIp), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokirol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); Vasostatin, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e, inhibidor de tromboespondina 1, (Fundación Allegheny para la Salud, Educación e Investigación, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes

antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF (tales como panitumumab), inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de proteasas de la metalomatrix (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE, inhibidores de $\alpha_v\beta_3$, inhibidores de fosfatidilinitisol 3-cinasa, inhibidores de AKT/PCK, inhibidores de proteasoma (tales como VelcadeTM), agonistas del receptor de Trail (tales como AMG 655), Trail (tal como AMG 951), inhibidores de XIAP, inhibidores de Bcl2, inhibidores de cinasa Aurora, inhibidores de cinasas Raf, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de HGF (tales como AMG 102) e inhibidores de c-Met (tales como los compuestos descritos en el documento WO 06/116713 y estadounidense con n.º de serie 11/879.034).

También están incluidos en la familia de los presentes compuestos las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etilmorfina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiado con el compuesto de la presente invención. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de la presente invención también puede formar sales internas.

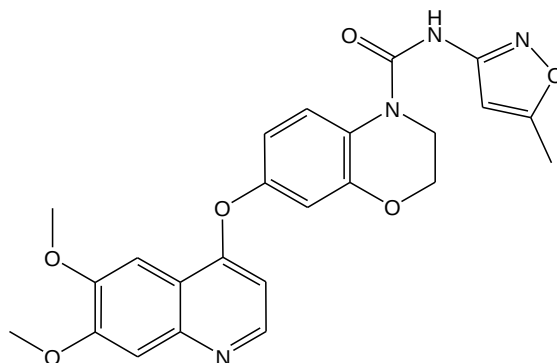
Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo a los siguientes procedimientos.

Las siguientes abreviaturas se usan en la totalidad de la especificación:

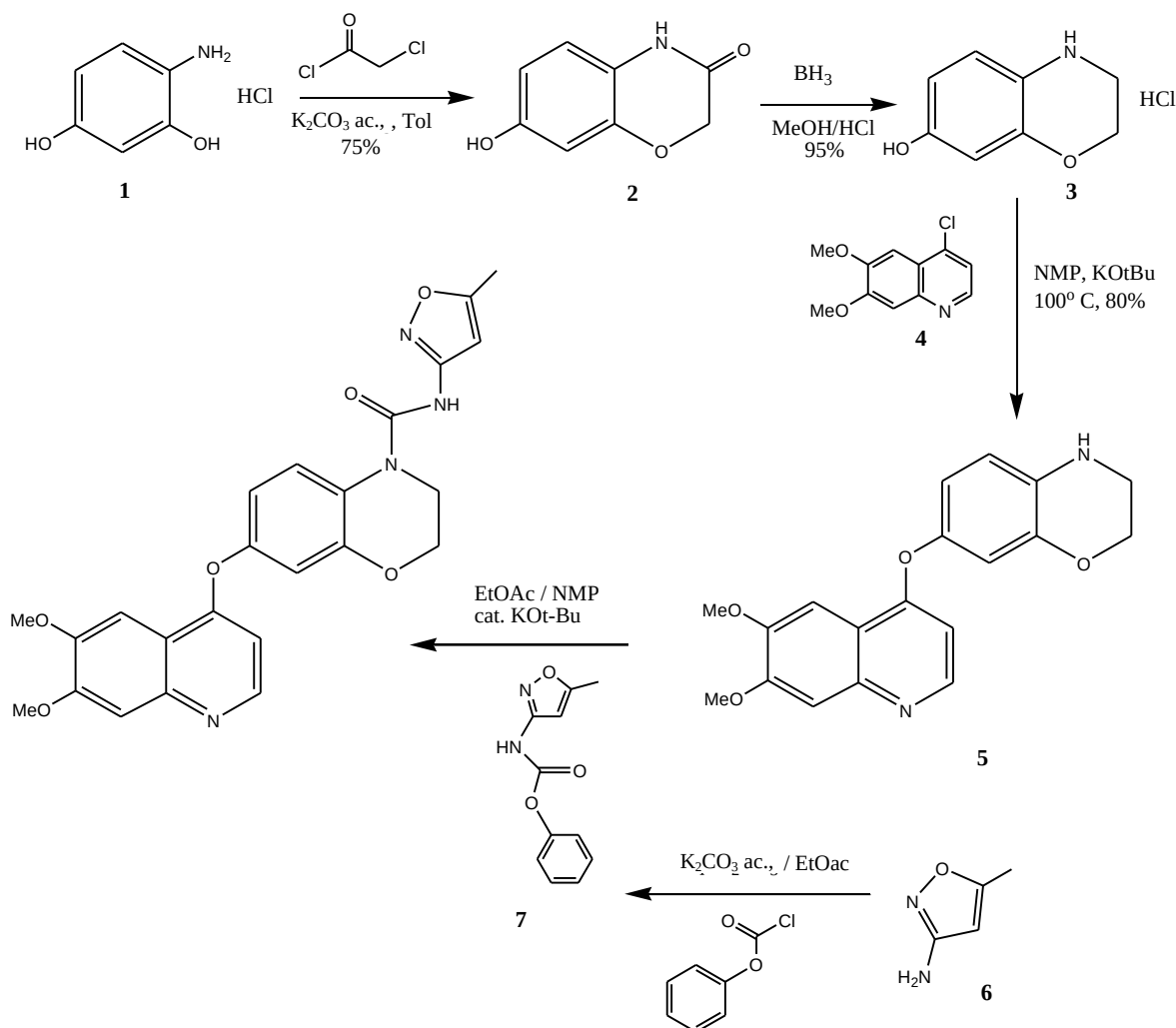
BH ₃	-	borano
EtOAc	-	acetato de etilo
HCl	-	ácido clorhídrico
KOt-Bu	-	butóxido de potasio
MeOH, CH ₃ OH	-	metanol
NMP	-	N-metilpirrolidinona, o (1-Metil-2-pirrolidinona)
K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
Tol	-	tolueno

Ejemplo 1



7-((6,7-bis(metiloxi)-4-quinolinil)oxi)-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-carboxamida

Se sintetizó el compuesto del título tal como se describe a continuación.



7-Hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2)

Se disolvió K_2CO_3 (250 g, 1,8 mol, 4 eq.) en agua (1100 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 l, se desgasificó a vacío 3 veces, luego se enfrió hasta de 0 a 5°C. Se añadió 4-amino-resorcinol-HCl (73 g, 0,45 mol, 1 eq.) a través de una purga de nitrógeno intensa, y se desgasificó la disolución azul de nuevo 3x. Se disolvió cloruro de cloroacetilo (45 ml, 64 g, 0,57 mol, 1,25 eq.) en tolueno (225 ml), y se le añadió durante 1 h manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla (bifásica con producto cristalino suspendido) durante la noche. Se aisló entonces el producto intermedio 2 por medio de filtración dando 53 g (71%) después de un lavado

con agua (550 ml) y secado.

Clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol (3)

A un matraz de fondo redondo de 2 l se le cargó 7-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 2 (30,5 g, 185 mmol) y THF anhidro (90 ml) bajo N₂. Se enfrió la suspensión hasta 5°C, y se añadió complejo borano-THF (1 M en THF, 480 ml, 480 mmol, 2,6 equiv.) durante 40 min. bajo una corriente de N₂ para eliminar el H₂ generado. Una vez completada la adición (T=15°C), se retiró la disolución ahora incolora del baño de hielo y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se extinguió una alícuota en MeOH y se analizó por HPLC.

Se extinguió la disolución mediante la adición lenta (1 h) de MeOH (80 ml) bajo una corriente de N₂. Se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h para permitir la destrucción completa del complejo de borato al producto y trimetilborano.

Se concentró la disolución resultante mediante evaporación rotatoria, se arrastró con metanol y se disolvió el residuo de color amarillo pálido en MeOH (80 ml). Entonces se enfrió la disolución en un baño de hielo bajo N₂ y se añadió una disolución de HCl (1 M en Et₂O, 200 ml, 200 mmol, 1,08 eq.) durante 10 min., dando el producto como un sólido cristalino blanco suspendido en una disolución azul brillante. Se añadió MTBE (120 ml) durante 30 min., y se permitió que se envejeciera la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el sólido de color azul pálido y se lavó hasta ser casi blanco con MTBE/MeOH (4:1, 100 ml), luego se secó a vacío durante la noche para proporcionar 32,7 g, (95%) de clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol (3).

7-(6,7-Dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (5)

Se cargó 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), anhidra al 99,5% (12,6 l) en un reactor de 100 l a temperatura ambiente seguido por clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol 3 (1,5779 kg, 8,41 mol, 1,5 equiv.) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona 4 (1,2539 kg, 5,61 mol, 1,0 equiv.) Se usó una porción de 1,6 l de NMP para aclarar las paredes del reactor. Se enfrió el contenido del reactor hasta 10°C. Se realizó una serie de 3 purgas a vacío en el reactor. Se suministró una carga de terc-butóxido de potasio, mín. 94,0% (1,9235 kg, 17 mol, 3,0 equiv.) en el reactor en 3 porciones.

Se añadió una porción final de 1,7 l de NMP como aclarado. Se purgó el reactor con ciclos de vacío/N₂ 3 veces más. Se calentó el contenido del reactor hasta 100°C y posteriormente se mantuvo durante 18 horas a una velocidad de agitación de 118 rpm. Se marcó que se había completado cuando la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona estuvo en un área <0,5% a 220 nm después de 18 horas. Se enfrió el contenido del reactor hasta 25°C y se sembró la mezcla de reacción con 5,0 g de GMP en penúltimo lugar, seguido por la adición de agua purificada de 9,3 l a lo largo de un periodo de 10 minutos. La temperatura interna se elevó en 30°C. Se enfrió la mezcla hasta ambiente y se cargaron lentamente los 22,5 l restantes de agua purificada. Se mantuvo el contenido del reactor durante 1 hora a 25°C con una velocidad de agitación de 199 rpm. Se transfirió entonces la suspensión espesa blanquecina desde el reactor a través de la centrífuga y al receptor. La filtración estuvo seguida por la recirculación del filtrado sobre la torta húmeda para minimizar la pérdida de producto. Además, se realizó un lavado con NMP:agua (razón 2:1 10,5 l de agua:5,25 l de NMP) y un lavado con agua de 15,8 l. La velocidad de rotación en la centrífuga era de 230 rpm para la filtración y el aclarado con agua/NMP. Se aumentó hasta 444 rpm para el lavado con agua y se dejó centrifugar a 512 rpm durante 2 horas.

Recristalización de 5

Se cargó un reactor de 100 l con 14,7 l de agua purificada y se ajustó a 20°C. Se transfirió la torta húmeda desde la centrífuga al reactor seguido por 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), anhidra, al 99,5% (7,35 l). Se agitó el contenido del reactor a 135 rpm a lo largo de 17 horas. Se transfirió entonces la suspensión espesa blanquecina desde el reactor a través de la centrífuga y al receptor. La filtración estuvo seguida por la recirculación del filtrado sobre la torta húmeda para minimizar la pérdida de producto. Se aclaró el reactor y se lavó la torta húmeda con 45 l de agua purificada en porciones. La velocidad de rotación en la centrífuga era de 230 rpm para la filtración, de 340 rpm para la recirculación, de 418 rpm para los primeros 15 l de lavado con agua y de 513 rpm para el resto del lavado con agua y la centrifugación. Se mantiene el producto centrifugando en la centrífuga bajo nitrógeno durante 17 horas. Posteriormente, se secó el lote a 35°C en un horno de vacío con alto flujo de N₂ durante 7 días. El procedimiento proporcionó 1,4008 kg (73%) de 7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina. 5

5-Metilisoxazol-3-ilcarbamato de fenilo (7)

Se cargó agua purificada, USP (9,5 l) en un reactor de 100 l a 20°C seguido por carbonato de potasio, (malla 325 en polvo, +98%, 3,3183 kg, 24 mol, 2,5 equiv.); 3-amino-5-metilisoxazol (942 g, 9,6 mol, 1,0 equiv.) y acetato de etilo (28,25 l, 30 volúmenes). Se usaron 250 ml adicionales de agua para aclarar las paredes del reactor. Se enfrió el contenido del reactor hasta 5°C y se realizaron 2 purgas a vacío. Se cargó lentamente cloroformiato de fenilo, al 99%, (2,974 kg, 19 mol, 2,0 equiv.) mientras que se mantenía la temperatura interna ≤ 30°C. Al final de la adición, se ajustó la temperatura del reactor a 20°C con una velocidad de agitación de 148 rpm. Se mantuvo el contenido del reactor durante 90 minutos a 20°C lo que da como resultado una mezcla trifásica con sólido (producto) en la fase

intermedia. Se aumentó la temperatura del reactor hasta 35°C con objeto de disolver los sólidos y obtener una mezcla bifásica más apropiada para la toma de muestras. Se marcó que se había completado cuando el 3-amino-5-metilisoxazol era de un área <0,5% a 220 nm. Se detuvo la agitación y se permitió que se separasen las fases a 35°C. Se drenó la fase acuosa y se cargó una disolución de carbonato de sodio al 10% (4,15 l) y se reanudó la agitación a 35°C. Después de 30 minutos, se detuvo la agitación. Se separaron las fases y se drenó la fase acuosa. Se trató la fase orgánica con 2 lavados más con agua purificada (6,5 l cada uno) a 35°C. Después de la última separación, se estableció la fase orgánica para destilación con una temperatura de camisa de 85°C. Se realizó la destilación a un vacío ligero (0,84 kg/cm² (12 psi)) y se recogió un total de 18 l de EtOAc.

Se enfrió el contenido del reactor hasta 0°C a una velocidad de rampa de 1,6°C/min y se mantuvo a 0°C durante 2 horas. Se transfirió entonces la suspensión blanca espesa desde el reactor a través del filtro Aurora y al receptor. La filtración estuvo seguida por la recirculación del filtrado sobre la torta húmeda y un lavado con EtOAc frío (2,0 l). Se mantuvo el producto sobre el filtro bajo nitrógeno durante 3 horas antes de transferirse al horno de vacío. Se secó el material a 35°C a lo largo de 2 días con purga de nitrógeno intensa proporcionando 1,5450 kg (74,3% de rendimiento) de producto analíticamente puro al 100%. Se observó más tarde una pérdida física en el reactor de 96,23 g, (4,6%) de carbamato analíticamente puro al 99,8%. La pérdida en la ML fue de 375,8g, (18%) y en el lavado fue de 78,7 g, (3,8%).

Compuesto del título

A un recipiente de 100 l se le cargó NMP (anhidra, 1900 ml), 5 (1378 g, 4,07 mol, 100% molar) y acetato de etilo (12,5 l). Se purgó el recipiente con nitrógeno, se ajustó la agitación a 276 rpm, y luego se calentó la suspensión hasta 60°C. Se disolvieron los sólidos, y se hizo pasar la disolución a través de un filtro en línea de 5 micrómetros (polipropileno) a un recipiente de 100 l separado. Se aclaró el filtro con una mezcla a 57°C de NMP (185 ml) y EtOAc (1200 ml) preparada en el recipiente inicial.

Al recipiente inicial se le cargó NMP (1100 ml), 7 (1345 g, 6,16 mol, 151% molar) y EtOAc (7100 l). Se calentó la mezcla como anteriormente hasta 60°C para lograr la disolución, y se hizo pasar a través del mismo filtro al segundo recipiente. Se hizo pasar un lavado a 60°C que consistía en NMP (185 ml) y EtOAc (1200 ml) a través del filtro.

Al segundo recipiente se le cargó t-butoxido de potasio (1,1 g), se purgó el recipiente a vacío y se calentó la reacción hasta 65°C. Dentro de 1/2h, se habían formado cristales en la reacción. Después de un envejecimiento de 3 h, se sometió a ensayo la reacción, y se consideró completa quedando 0,8 LCAP en penúltimo lugar.

Se enfrió la mezcla hasta 25°C, y se envejeció durante la noche. Se recogió el producto sólido mediante filtración en un filtro Aurora (tela filtrante de polipropileno de 5 micrómetros), y se recogió cualquier cantidad de producto restante en el recipiente mediante reciclado del líquido. Se lavó el producto con EtOAc (4 x 2700 ml), y luego se secó por medio de purga de nitrógeno a través del filtro Aurora durante 3 días.

Se aisló un total de 1,7146 kg (92%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,81 - 6,83 (m, 1 H), 6,76 - 6,80 (m, 1 H), 6,55 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 6,51 - 6,53 (m, 1 H), 4,27 - 4,31 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 3,88 - 3,91 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H). EMAR (M+H)⁺ calculado: 463,1612 hallado: 463,1634.

Ejemplo 2

Se sabe que la base libre del compuesto A existe en al menos tres formas cristalinas anhidras así como un solvato de metanol. Las cuatro formas tienen patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) únicos, cuyos picos principales se muestran a continuación:

FORMA	Picos de difracción de rayos X de polvo (°2theta aproximado)
Forma I	4,5, 9,5, 16,0, 24,0
Forma II	5,6, 8,8, 11,2, 13,6, 14,9, 24,8
Forma III	10,3, 13,5, 14,3, 16,4, 19,6
Solvato de metanol	5,7, 8,9, 9,3, 11,3, 11,9, 13,1, 18,4, 24,8, 26,7

Con calentamiento a 10°C/minuto, la forma I anhidra se convierte en la forma II anhidra a una temperatura de ~150°C, y la forma II se descompone cerca de 240°C. La forma III se descompone cerca de 235°C. El solvato de metanol libera metanol cerca de 135°C y se convierte en la forma III anhidra.

El compuesto A también ha demostrado que forma sales cristalinas con ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Se sabe que la sal de mesilato existe en al menos dos formas cristalinas con patrones de difracción de rayos X de polvo únicos, cuyos picos principales se muestran a continuación:

FORMA	Picos de difracción de rayos X de polvo (°2theta aproximado)
Forma I	6,7, 10,2, 12,0, 14,9, 17,8
Forma II	4,2, 4,9, 9,9, 22,1, 25,6

La sal de mesilato de la forma I se ha formado suspendiendo la base libre en EtOH, añadiendo un exceso molar ligero de ácido metanosulfónico, calentando hasta su disolución y enfriando lentamente hasta temperatura ambiente. Entonces se aisló el sólido resultante por filtración. La sal de mesilato de la forma II se ha formado suspendiendo la base libre en alcohol isopropílico (IPA), añadiendo un exceso molar ligero de ácido metanosulfónico, calentando hasta su disolución y enfriando lentamente hasta temperatura ambiente. Entonces se aisló el sólido resultante por filtración.

La sal de clorhidrato se forma preparando una disolución de la base libre del compuesto A en etanol y añadiendo ácido clorhídrico en exceso molar ligero con agitación y calor opcional. Se produce la formación de sal espontánea tanto con como sin la aplicación de calentamiento y enfriamiento. Se sabe que la sal de clorhidrato existe en al menos una forma anhidra, que se ha confirmado mediante análisis de rayos X de monocristal, y al menos una forma hidratada. La forma anhidra de la sal de clorhidrato es cristalina y se descompone cerca de 230°C cuando se calienta a una velocidad de 10°C/minuto. La forma hidratada del clorhidrato del compuesto A se ha obtenido suspendiendo el material de clorhidrato anhidro en agua o en disoluciones acuosas diluidas de ácido clorhídrico. El material hidratado es cristalino, puede absorber libremente hasta 4 equivalentes molares de agua a una humedad relativa del 90% y 25°C, y parece deshidratarse completamente en 150°C y se descompone cerca de 170°C cuando se calienta a una velocidad de 10°C/minuto. Ambas formas anhidra e hidratada del clorhidrato del compuesto A tienen patrones de difracción de rayos X de polvo únicos, cuyos picos principales se describen a continuación:

FORMA	Picos de difracción de rayos X de polvo (°2theta aproximado)
Anhidra	5,2, 10,5, 12,0, 15,5, 17,3, 19,7, 24,2
Hidratada	8,4, 9,5, 11,2, 12,3, 16,9, 24,5

Se generó material de sal del ácido fosfórico aparente mediante selección de alto rendimiento de uno o más de los siguientes: acetona:agua (1:1), tetrahidrofurano (THF), THF:agua (9:1), metil etil cetona (MEK), acetato de isopropilo (IPAc), tolueno, etanol, etanol:agua (9:1), alcohol isopropílico (IPA), IPA:agua (9:1) y acetonitrilo. Se prepararon muestras inicialmente: 1) añadiendo base libre a la placa fuente de cristalización, 2) añadiendo un exceso molar ligero de ácido, 3) añadiendo el disolvente de cristalización hasta una concentración final de ~ 16 mg/ml, y 4) calentando hasta 55°C durante 1 hora con agitación. Entonces se filtraron las muestras y dividieron para cristalización por evaporación, enfriamiento o adición de antidisolvente con n-butil éter. Se centrifugaron las placas de cristalización, y se aspiraron los sobrenadantes permitiendo análisis microscópicos y de XRPD de cualquier sólido resultante. También se analizó cualquier cantidad de sólido restante en la placa fuente mediante microscopía y XRPD. Los experimentos con ácido fosfórico dieron como resultados dos posibles sales cristalinas.

Se generó material de sal de ácido sulfúrico aparente mediante selección de alto rendimiento tal como se describió anteriormente. Los experimentos con ácido sulfúrico dieron como resultado dos posibles sales cristalinas.

Se generó material de sal de ácido clorhídrico aparente mediante selección de alto rendimiento tal como se describió anteriormente. Los experimentos de alto rendimiento con ácido clorhídrico dieron como resultado dos posibles sales cristalinas.

Se generó material de sal de ácido metanosulfónico aparente mediante selección de alto rendimiento tal como se describió anteriormente. Los experimentos de alto rendimiento con ácido metanosulfónico dieron como resultado tres posibles sales cristalinas.

Por supuesto, se entenderá que pueden generarse sales usando disolventes orgánicos diferentes a los descritos anteriormente. Se considera que son posibles otras sales de adición de ácidos del compuesto A con contraiones de ácidos orgánicos e inorgánicos, preferiblemente los que tienen un pKa < 5. También se entiende que pueden existir formas físicas adicionales de la base libre y diversas sales.

Ejemplo 3

Formación de perfiles de metabolitos *in vitro*

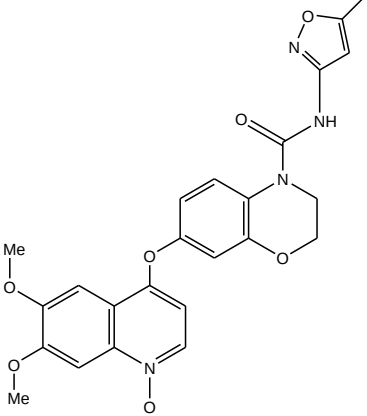
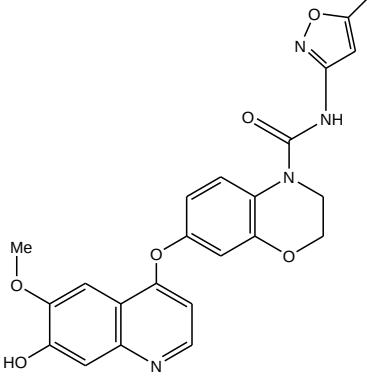
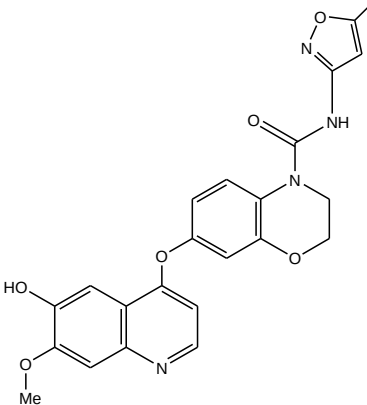
Se prepararon mezclas de incubación que incluían [14C]-compuesto A (10 µM, 0,5 µCi), microsomas hepáticos a 1 mg/ml (humanos, de ratón, rata, mono, conejo, perro), MgCl₂ (3 mM) y tampón fosfato de potasio (100 mM). Se inició la reacción añadiendo NADPH (1 mM) y se llevaron a cabo incubaciones en un baño de agua con agitación mantenido a 37°C durante 1 h. Se detuvieron las reacciones añadiendo 1 volumen de mezcla de ACN:MeOH 1:1; se mezclaron en vórtice; se centrifugaron a 16000 xg. Se analizaron los sobrenadantes en una HPLC de fase inversa (Agilent 1100, Agilent systems, DE) en línea con un detector radiomático (β-ram, IN/US systems, FL) y un espectrómetro de masas de trampa de iones LTQ (ThermoFisher, San Jose, CA). Se llevaron a cabo separaciones mediante HPLC en una columna de fenil-hexilo luna (150 x 4,6 mm, 5 µm, Phenomenex Inc) mantenida a 40°C a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se empleó una fase móvil binaria que consistía en formiato de amonio 10 mM en H₂O (disolvente A) y fórmico al 0,1% en MeOH (disolvente B) en las siguientes condiciones de gradiente: 0 hasta 2 min., 95% de A; 2 hasta 10 min., 95 hasta 75% de A; 10 hasta 40 min., 75 hasta 60% de A; 40 hasta 60 min., 60 hasta 55% de A; 60 hasta 77 min., 55 hasta 25% de A; 77 hasta 78 min., 25 hasta 5% de A; 78 hasta 83 min., 5% de A; 83 hasta 84 min., 5 hasta 95% de A; 84 hasta 90 min., 95% de A. Se dividió el flujo posterior a la columna de tal

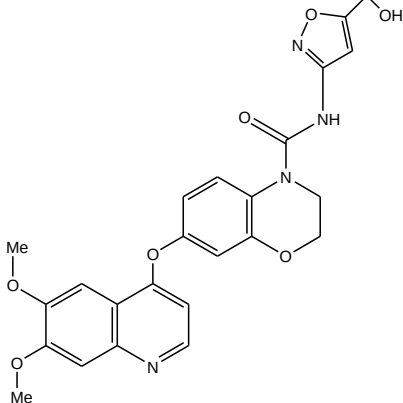
manera que el 80% fuese al detector radiomático y el 20% restante al EM. Se mezcló el flujo en el detector radiomático con 3 volúmenes de líquido de centelleo (UltimaFlow, PerkinElmer) antes de la radiodetección.

Se observó un recambio sustancial del compuesto A en todas las especies. Los siguientes compuestos identificados en la tabla 16 a continuación eran metabolitos importantes formados en todas las especies. Estos mismos metabolitos también se formaron durante la incubación del compuesto A con la isoforma 3A4 del citocromo P450 humano recombinante enriquecida con NADPH.

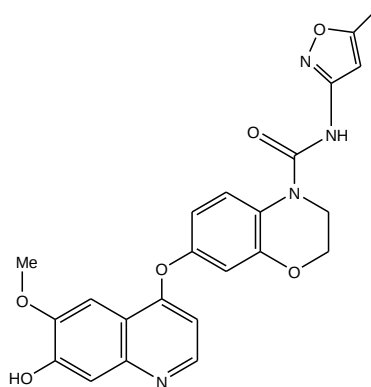
5

TABLA 16

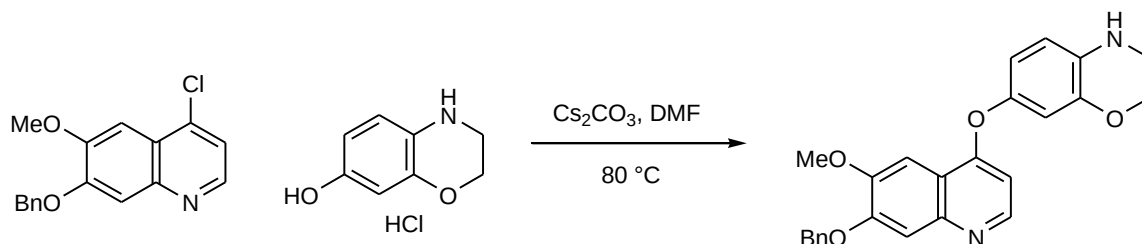
Metabolito	Inhibición de KDR (μM)	Tiempo de Retención (min.)	RMN
	5	75	1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 10,15 (s, 1 H), 8,31 (d, J=6,82 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,68 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,74 - 6,86 (m, 2 H), 6,58 (d, J=6,95 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,25 - 4,31 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,85 - 3,91 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H).
	0,777202	59,5	1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 10,16 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,42 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,73 - 6,83 (m, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 6,47 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 4,24 - 4,32 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84 - 3,92 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H)
	0,001684	55,1	1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 10,06 (s, 2 H), 8,44 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,68 - 6,80 (m, 2 H), 6,48 - 6,57 (m, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,83 - 3,91 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H)

	0,001042	55,1	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) □ ppm 10,29 (s, 1 H), 8,81 (d, J=6,57 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,98 - 7,02 (m, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,30 - 4,36 (m, 2 H), 3,99 - 4,06 (m, 6 H), 3,89 - 3,95 (m, 2 H).
---	----------	------	--

Se logró la identificación de la estructura química de los metabolitos a través de la comparación con patrones sintetizados. Se sintetizó el patrón de N-óxido del compuesto A usando procedimientos conocidos en la técnica. Se sintetizaron los metabolitos restantes tal como sigue:

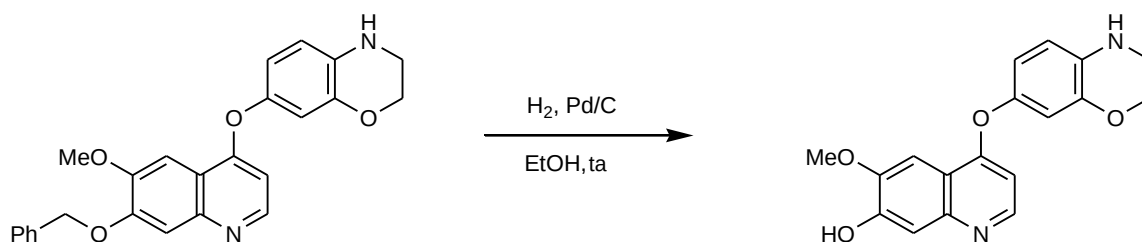


Metabolito



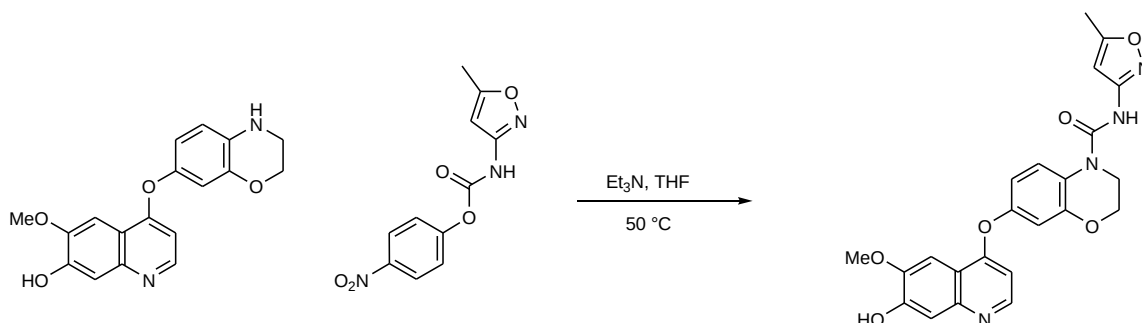
7-(7-(benzoxo)-6-metoxiquinolin-4-iloxy)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

Se agitó a 80°C una disolución de clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol (0,626 g, 3,34 mmol), carbonato de cesio (4,35 g, 13,3 mmol), y 7-(benzoxo)-4-cloro-6-metoxiquinolona (1,000 g, 3,34 mmol) en DMF (10,0 ml). Después de 17 h, se añadió clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol adicional (0,626 g, 3,34 mmol) y se agitó la mezcla a 80°C durante 20 h. Se añadieron clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol adicional (0,6259 g, 3,336 mmol) y carbonato de cesio (4,35 g, 13,3 mmol), y se agitó la mezcla a 80°C durante 3 días. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón anaranjado. Se purificó este material dos veces por medio de cromatografía en columna (columna RediSep 120 g, elución en gradiente con metanol al 0-5%-diclorometano) para proporcionar un aceite naranja. La trituración con metanol y la filtración de la suspensión resultante proporcionó la 7-(7-(benzoxo)-6-metoxiquinolin-4-iloxy)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0,560 g, 40,5% de rendimiento) como un sólido de color tostado. EM (MH⁺) 415,1; calculado 414 para C₂₅H₂₂N₂O₄.



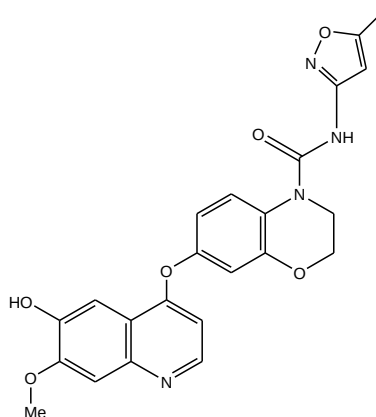
4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-ol

5 Se añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,050 g, 0,47 mmol) a una disolución de 7-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (0,250 g, 0,60 mmol) en etanol (10,0 ml). Se evacuó el sistema y se purgó con hidrógeno (g) tres veces y luego se agitó bajo una atmósfera de H₂ (g) durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró para proporcionar 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-ol (0,200 g, 102% de rendimiento) como un sólido verde amarillento. EM (MH⁺) 325,0; calculado 324 para C₁₈H₁₆N₂O₄.

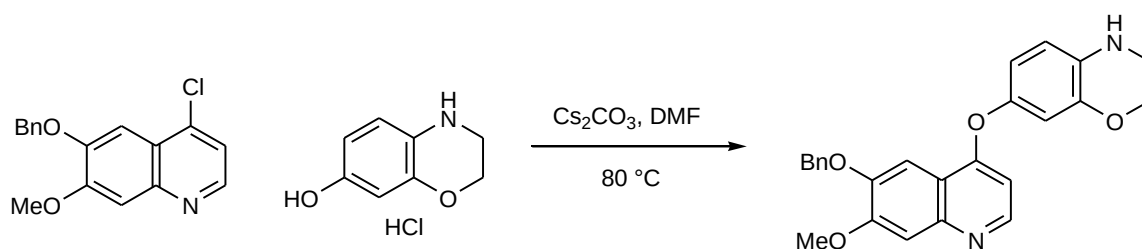


10 7-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida

15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-ol (0,124 g, 0,38 mmol), 5-metilisoxazol-3-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (0,11 g, 0,40 mmol) y THF (5,0 ml). Se añadió trietilamina (0,160 ml, 1,1 mmol), se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó la mezcla a 50°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep 40 g, 100% de acetato de etilo durante 10 min., seguido por metanol al 5%/diclorometano durante 20 min.) para proporcionar 7-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (0,026 g, 15% de rendimiento) como un sólido amarillo.

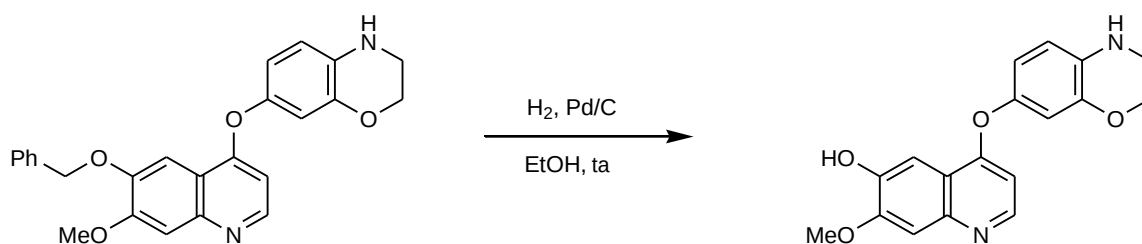


Metabolito



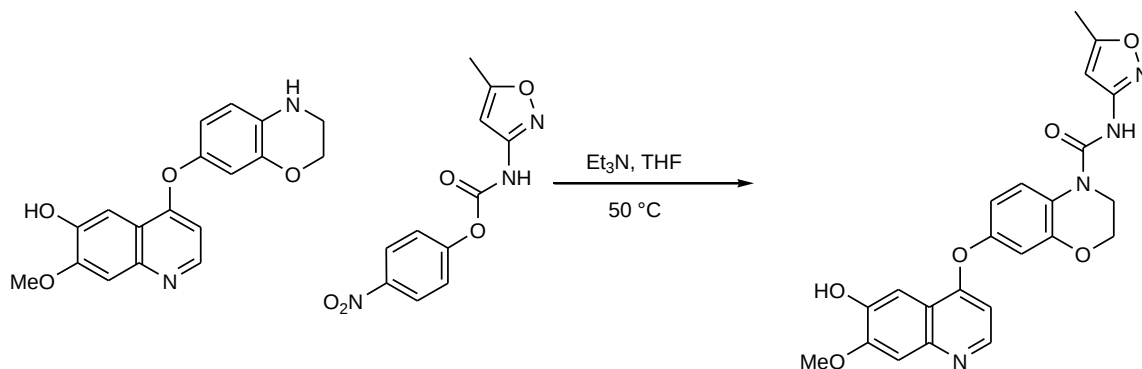
7-(6-(benciloxi)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

Se agitó a 80°C una disolución de clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol (0,626 g, 3,34 mmol), carbonato de cesio (4,35 g, 13,3 mmol) y 6-(benciloxi)-4-cloro-7-metoxiquinolina (1,00 g, 3,34 mmol) en DMF (10,0 ml) durante 18 h. Se añadieron clorhidrato de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ol adicional (0,626 g, 3,34 mmol) y carbonato de cesio (4,35 g, 13,3 mmol), y se agitó la mezcla a 80°C durante 3 días. Se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón anaranjado. Se purificó este material dos veces por medio de cromatografía en columna (columna RediSep 80 g, elución en gradiente con metanol al 0-5%-diclorometano) para proporcionar un aceite naranja. La trituración con metanol y la filtración de la suspensión resultante proporcionó 7-(6-(benciloxi)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (1,156 g, 83,6% de rendimiento) como un vidrio naranja. EM (MH⁺) 415,1; calculado 414 para C₂₅H₂₂N₂O₄.



4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-7-metoxiquinolin-6-ol

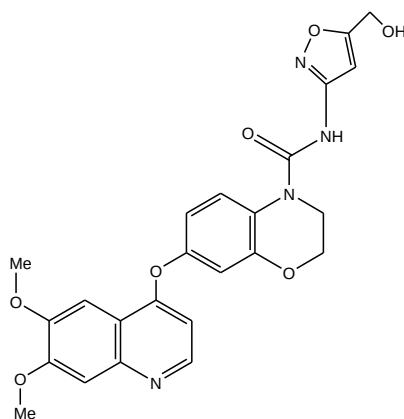
Se añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,100 g, 0,940 mmol) a una disolución de 7-(6-(benciloxi)-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (1,156 g, 2,79 mmol) en etanol (20,0 ml). Se evacuó el sistema y se purgó con hidrógeno (g) tres veces y luego se agitó bajo una atmósfera de H₂ (g) durante 18 h. Se añadió paladio adicional, al 10% en peso sobre carbono activado (0,100 g, 0,940 mmol) a la mezcla de reacción. Se evacuó el sistema y se purgó con hidrógeno (g) tres veces y luego se agitó bajo una atmósfera de H₂ (g) durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró para proporcionar un sólido de color marrón anaranjado. Se purificó este material por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep 40 g, elución en gradiente con (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio, 90:10:1) al 0-100%-diclorometano) para proporcionar 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-7-metoxiquinolin-6-ol (0,733 g, 81,0% de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (MH⁺) 325,0; calculado 324 para C₁₈H₁₆N₂O₄.



7-(6-hidroxi-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida

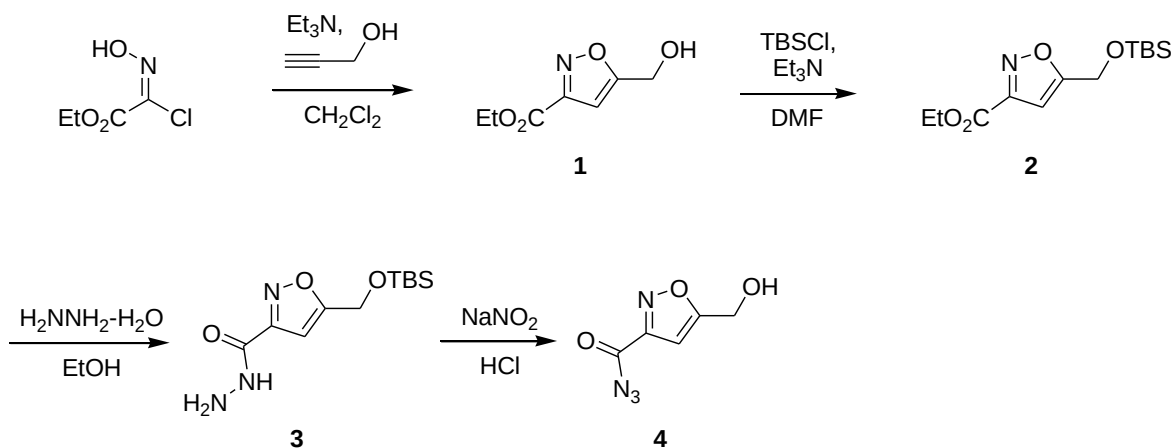
Se cargó un tubo resellable con 4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-iloxi)-7-metoxiquinolin-6-ol (0,200 g, 0,617 mmol), 5-metilisoxazol-3-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (0,243 g, 0,925 mmol) y THF (5,0 ml). Se añadió trietilamina (0,258 ml, 1,85 mmol), se purgó el sistema con argón y se selló el tubo. Se agitó la mezcla a 50°C durante 15 h. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de

etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color naranja amarillento. Se purificó este material por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep 40 g, eluyendo con metanol al 5%-diclorometano) para proporcionar un aceite amarillo. Se trituro este material con diclorometano y se filtró para proporcionar 7-(6-hidroxi-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (0,104 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanquecino.



Metabolito

A.



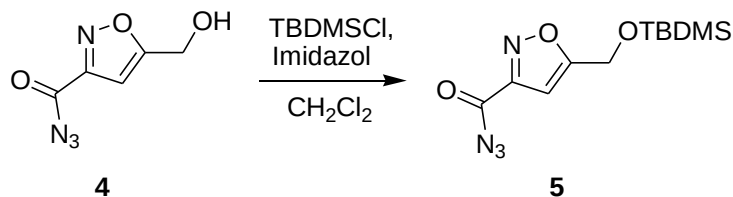
Se añadió gota a gota una disolución de clorooximidoacetato de etilo (15 g, 0,1 mol) en CH_2Cl_2 a lo largo de 4 horas a alcohol propargílico (29 ml, 0,5 mol) y Et_3N (14 ml, 0,1 mmol) en 200 ml de CH_2Cl_2 . Cuando se completa la adición, se concentra la mezcla de reacción y se tritura con Et_2O . Se filtra el sólido y se concentran las fases orgánicas de nuevo. Se somete el aceite restante a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc /hex: 20/80) para dar 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato como un aceite. Se elimina el alcohol propargílico restante de forma azeotrópica del n-heptano.

A una disolución de 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxilato (4,0 g, 23 mmol) y TBSCl (3,7 g, 25 mmol) en DMF se le añade Et_3N (3,4 ml, 24 mmol) gota a gota a lo largo de 20 minutos. Se permite que se agite la reacción durante 30 minutos, después de lo cual se diluye con EtOAc (300 ml), se lava con HCl 1 M (3 x 100 ml), CuSO_4 al 5% (2 x 50 ml) y se concentra *in vacuo* para proporcionar 5-({[terc-butil(dimetilsilil)]oxi}metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo como un material aceitoso.

Se calienta hasta 60°C una mezcla de 5-({[terc-butil(dimetilsilil)]oxi}metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,68 g, 5,9 mmol) e hidrato de hidrazina (44 g, 8,8 mmol) en etanol (30 ml) durante 4 horas. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se eliminan los disolventes a vacío para proporcionar 5-({[terc-butil(dimetilsilil)]oxi}metil)isoxazol-3-carbohidrazida como cristales naranjas.

Se enfría hasta 0°C una mezcla de 5-({[terc-butil(dimetilsilil)]oxi}metil)isoxazol-3-carbohidrazida (1,32 g, 4,9 mmol) en HCl concentrado (40 ml), seguido por una adición gota a gota de NaNO_2 acuoso (0,42 g, 6,1 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . Después de 1 hora, se diluye la mezcla con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas (MgSO_4) y se concentran a vacío para proporcionar azido(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)metanona (4) como cristales de color pardo.

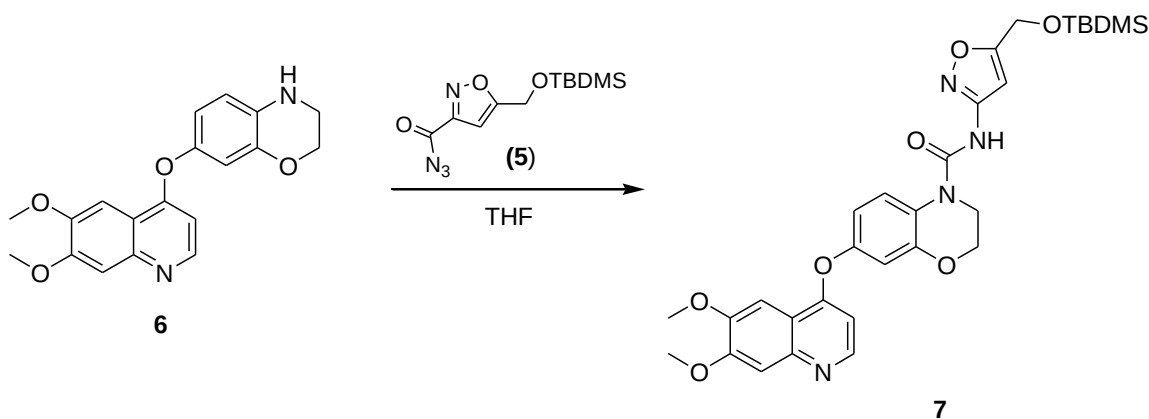
B.



Azido(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)metanona (5).

5 A una disolución de azido(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)metanona (4) (100 mg, 0,60 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (99 mg, 0,65 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C se le añadió imidazol (49 mg, 0,71 mmol). Después de 4 h, se permitió que se calentase la mezcla hasta TA y se agitó durante 14 h adicionales. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se aclaró el lecho con CH_2Cl_2 frío y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar la azido(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)metanona en bruto (150 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco con el que se avanzó sin purificación adicional. $\text{MH}^+ = 283,1$.

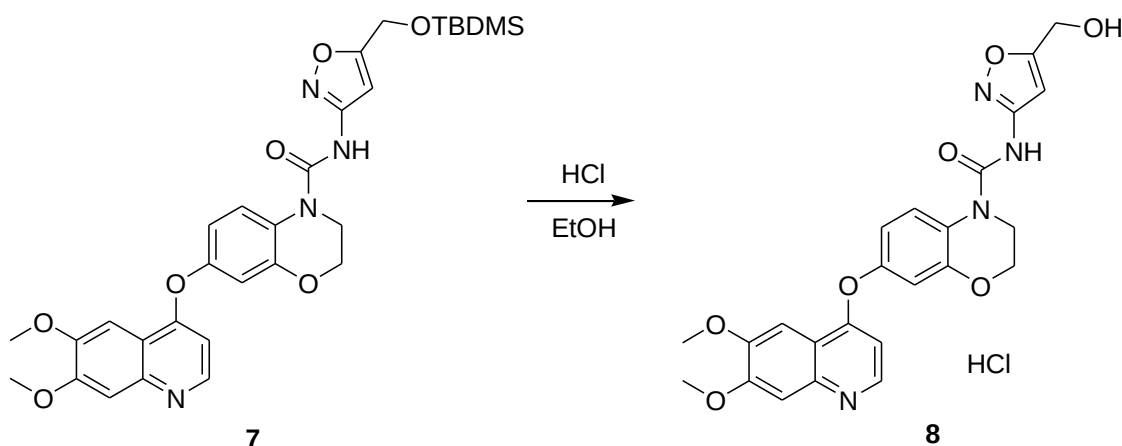
10 c.



N-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)-7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (7).

15 A un tubo resellable se le añadió azido(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)metanona (5) (50 mg, 0,18 mmol), 7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (6) (20 mg, 0,059 mmol) y THF (1 ml). Se selló el tubo y se calentó hasta 80°C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos al 50-100%:EtOAc para proporcionar la N-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)-7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (27 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. $\text{MH}^+ = 593,2$.

20 D.



Clorhidrato de 7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-

carboxamida (8).

A N-(5-((terc-butildimetilsililo)metil)isoxazol-3-il)-7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (7) (50 mg, 0,084 mmol) se le añadió HCl 2 N en EtOH (5 ml) a TA. Después de 15 min., se había disuelto el sólido y se agitó la disolución a TA durante 2 h adicionales, tiempo en el que se formó un precipitado blanco. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se filtró y se lavó el sólido aislado con EtOH frío. Se secó el sólido a vacío para proporcionar clorhidrato de 7-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazin-4-carboxamida (33 mg, 83% de rendimiento). MH⁺ = 479,2.

Formulaciones

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la presente invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía mucosa, de manera tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante un aerosol de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir especialidades farmacéuticas para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 50 microgramos hasta 2000 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg, preferiblemente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,001 y de aproximadamente 30 mg/kg en peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y luego se preparan como comprimidos o se encapsulan para su administración conveniente. Entre cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención área la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, o pastas) y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con o bien base de pomada miscible en agua o bien parafínica. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol,

polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto, que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. La administración transdérmica preferiblemente se realizará usando un parche o bien del tipo de reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el principio activo se suministra de manera continua desde el reservorio o microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable al principio activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del recipiente. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del principio activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como la membrana.

La fase de aceite de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) componen la denominada cera de emulsión, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la denominada base de pomada de emulsión, que forma la fase dispersa de aceite de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema deberá ser preferiblemente un producto no graso, que no tiñe y lavable con consistencia adecuada para evitar el escape de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o suspenden en portador apropiado, especialmente un disolvente acuoso de los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

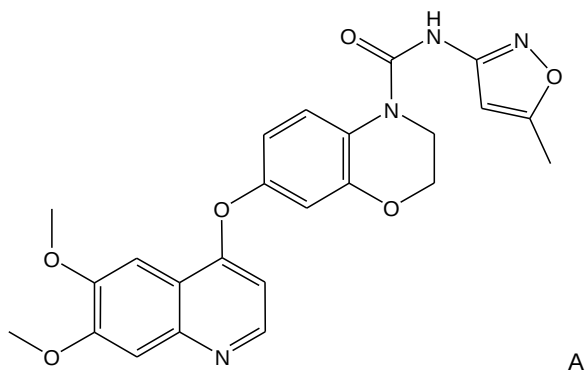
Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes

humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

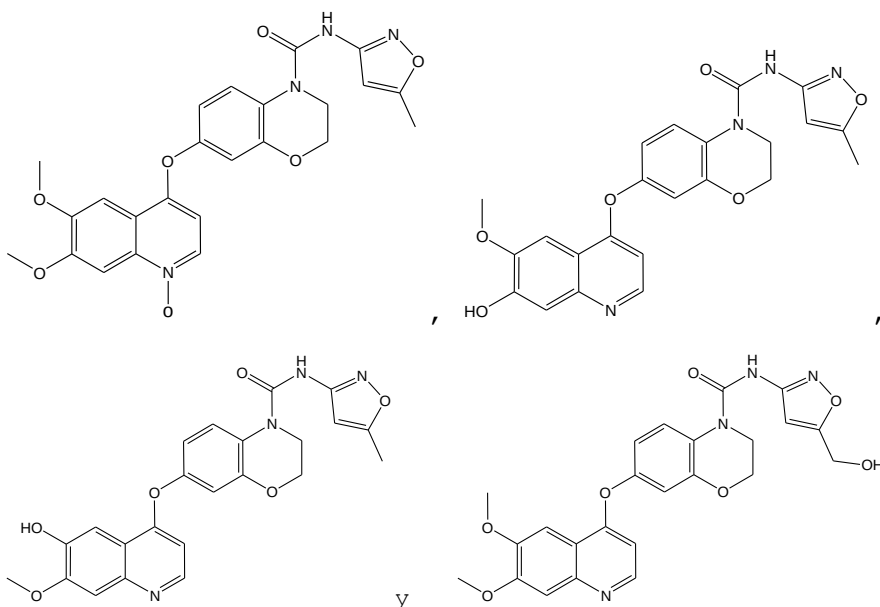
- 5 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran según la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del siguiente compuesto A,

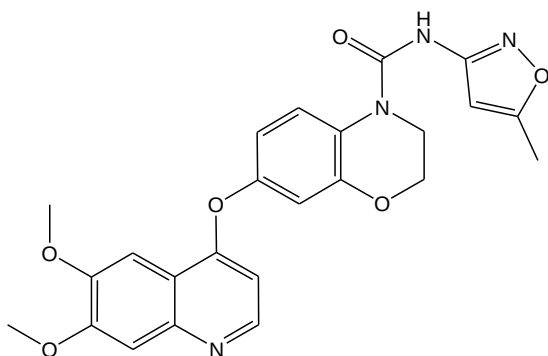


o un metabolito activo del compuesto A, seleccionado de



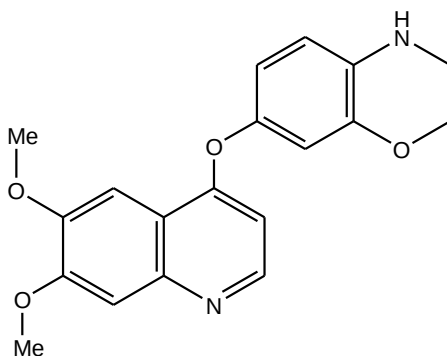
sales o solvatos de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto la sal de clorhidrato del compuesto A.
3. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1, junto con un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.
4. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de tumores en un paciente.
5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar tumores en un paciente.
6. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que se inhibe la angiogénesis, se inhibe el crecimiento tumoral, se reduce el tamaño tumoral o se inhibe la metástasis.
7. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que se administra el compuesto según la reivindicación 1 en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.
8. Procedimiento para preparar el compuesto A



A

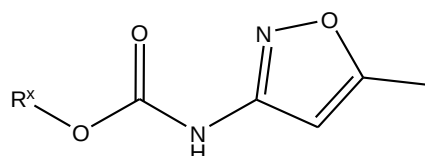
sales y solvatos del mismo, caracterizado porque comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula I



I

5

con un compuesto de la siguiente fórmula II



II

en la que R^x es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente;

en presencia de

(1) un disolvente polar; y

(2) una base.

10

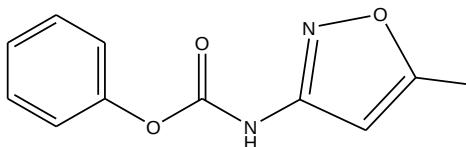
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente polar comprende acetato de etilo.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente polar es una mezcla de acetato de etilo y hasta el 20% en volumen de N-metil-pirrolidona.

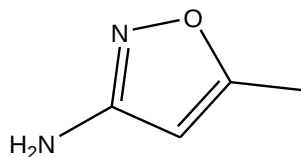
11. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que la base es t-butoxido de potasio.

15

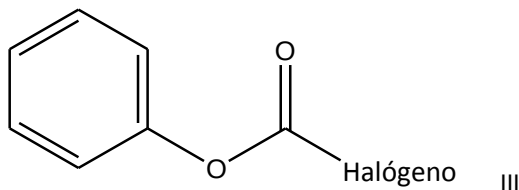
12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula II es



13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula II se prepara poniendo en contacto



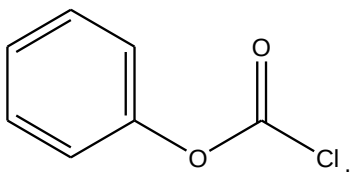
con un compuesto de la siguiente fórmula III



en presencia de

- (1) un disolvente polar; y
- (2) una base.

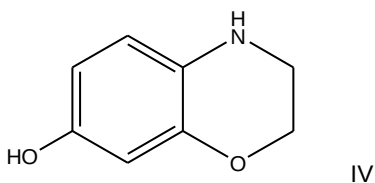
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula III es



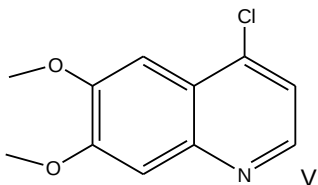
15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente polar es acetato de etilo.

16. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 15, en el que la base es carbonato de potasio.

17. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula IV

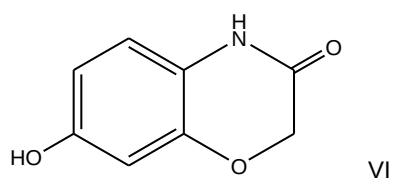


con un compuesto de fórmula V



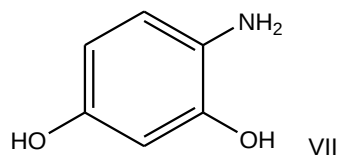
en presencia de N-metil-pirrolidona y t-butoxido de potasio.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el compuesto de fórmula IV se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula VI

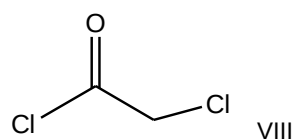


con BH_3 , MeOH y HCl.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula VI se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula VII



con un compuesto de fórmula VIII



en presencia de carbonato de potasio y tolueno.