

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 517**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/443** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 27/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2009 E 09776187 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2346827**

54 Título: **Derivados de piridina como inhibidores de receptor VEGFR-2 y proteína tirosina cinasa**

30 Prioridad:

**27.08.2008 US 92213 P**  
**17.10.2008 DK 200801449**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.03.2014**

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)**  
**Industriparken 55**  
**2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**FELDING, JAKOB;**  
**LIANG, XIFU;**  
**HORNEMAN, ANNE MARIE;**  
**POULSEN, TINA, DAHLERUP y**  
**LARSEN, JENS, CHRISTIAN, HOJLAND**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 445 517 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 piridina como inhibidores de receptor VEGFR-2 y proteína tirosina cinasa

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a inhibidores de receptor VEGFR-2 y proteína tirosina cinasa novedosos, a dichos compuestos para su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto y al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos.

**Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos novedosos que pueden inhibir la angiogénesis, es decir, que pueden inhibir la generación o maduración de nuevos vasos sanguíneos. Se cree que dichos compuestos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de una variedad de enfermedades, tales como aterosclerosis, estados inflamatorios tales como dermatitis, psoriasis, rosácea y artritis reumatoide, enfermedades oculares tales como retinopatía diabética y degeneración macular así como cáncer.

Se acepta ahora ampliamente que el bloqueo de la angiogénesis alrededor de los tumores podría ser un modo viable de tratamiento del cáncer, posiblemente como tratamiento adyuvante. Esto también se refleja en el gran número de proyectos de desarrollo y ensayos clínicos con inhibidores de la angiogénesis con diferentes enfoques inhibidores. Hay 5 fármacos lanzados al mercado y más de 30 agentes en desarrollo que tienen como objetivo restringir la angiogénesis inhibiendo la señalización por VEGF/VEGFR.

Este modo de bloqueo de la angiogénesis es de particular interés para la presente invención, que se refiere a inhibidores de receptores de VEGF, lo más particularmente inhibidores del receptor VEGFR-2 (KDR). Sorafenib y Sunitinib se lanzaron al mercado ambos en 2006 y ambos seleccionan como diana, entre otros, VEGFR-2. Sunitinib inhibe VEGFR-2 y PDGFR- $\beta$  con valores de  $CI_{50}$  de 9 y 8 nM respectivamente. Aunque los desarrolladores de Sorafenib se han concentrado en la mejora de su actividad contra Raf-1 cinasa, también presenta una  $CI_{50}$  de 22 nM para VEGFR-2. Kiselyov *et al.* han revisado tales inhibidores en ensayos clínicos en Expert Opin. Investig. Drugs (2007) 16(1): 83-107.

Se han llevado a cabo varios estudios que investigan el papel de VEGF y sus receptores VEGF-R1 y VEGF-R2 en enfermedades cutáneas tales como rosácea. La rosácea es un estado crónico común que afecta principalmente a la piel facial y se caracteriza por vasos sanguíneos visibles, eritema facial central y a menudo pápulas y pústulas. La patogénesis de la enfermedad no se ha explicado completamente, pero Smith J R *et al.* [Br J Ophthalmol 2007; 91:226-229] y Gomaa A H A *et al.* [J Cutan Pathol 2007; 34:748-753] han sugerido un vínculo, especialmente en el caso de rosácea no fimatosa, con VEGF.

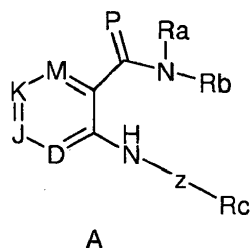
Hay también pruebas claras como para sugerir que el aumento de la expresión de factores angiogénicos, en particular VEGF, es una causa central de la retinopatía diabética proliferativa (RDP). En este estado, y otros tales como retinopatía de la prematuridad, retinopatía de células falciformes, degeneración macular relacionada con la edad, oclusión de venas de la retina y enfermedad de Eales, la vascularización prerretiniana es una causa principal de ceguera. Crecen nuevos vasos sanguíneos desde la vasculatura de la retina interna hacia el humor vítreo. Esto puede provocar pérdida visual por hemorragia vítrea y/o desprendimiento de retina por tracción debido a contracción del tejido fibroso asociado con los nuevos vasos sanguíneos. Recientemente, compañías farmacéuticas han estado investigando dianas farmacológicas para inhibir las rutas angiogénicas, con TG100801, que inhibe tanto VEGFR-2 como Src cinasas actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad. Otros inhibidores de la ruta de VEGF previstos para tratar la enfermedad ocular se comentan en Slevin *et al.* en Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 17(9):1301-1314.

Los documentos WO 01/29009 y WO 01/58899 describen derivados de piridina como inhibidores de la tirosina cinasa receptora de VEGF y la proliferación celular dependiente de VEGF.

El documento WO 02/090346 describe derivados de ftalazina como inhibidores de la tirosina cinasa receptora de VEGF con actividad de inhibición de la angiogénesis.

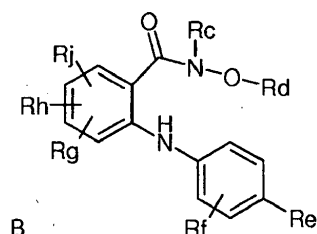
El documento WO 04/056806 enseña compuestos de 2-(1-H-indazol-6-ilamino)-benzamida como inhibidores de proteína cinasas que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

Las publicaciones PCT WO 00/27819, WO 00/27820, WO 01/55114, WO 01/81311, WO 01/85671, WO 01/85691, WO 01/85715, WO 02/055501, WO 02/066470, WO 02/090349, WO 02/090352, WO 03/000678, WO 02/068406, WO 03/040101 y WO 03/040102 enseñan todas derivados de amida del ácido antranílico que incluyen compuestos de estructura general A, su preparación y su uso como inhibidores de tirosina cinasas receptoras de VEGF para el tratamiento de enfermedades asociadas con proliferación celular dependiente de VEGF.



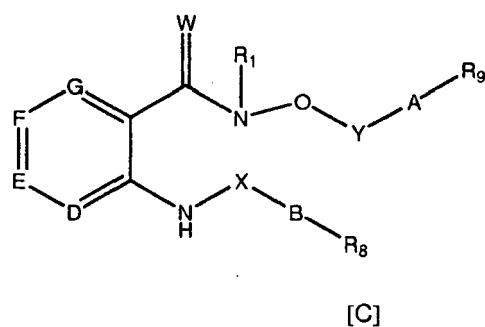
5 El uso de derivados de amida del ácido antranílico para otros fines terapéuticos se ha descrito previamente en, por ejemplo el documento US 3.409.688 (analgésico, antiinflamatorio, antiulceroso) y en el documento EP 564.356 (antagonista de angiotensina II).

10 Las publicaciones PCT WO 02/06213 y WO 99/01426 enseñan derivados de ácido fenilaminobenzhidroxámico sustituidos que incluyen compuestos de estructura general B como inhibidores de MEK, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos.



15 El documento US 5.155.110 enseña derivados de ácido hidroxámico que tienen propiedades de inhibición de ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa y composiciones farmacéuticas para tratar estados afectados ventajosamente por la inhibición. La referencia no describe la actividad inhibidora de tirosina cinasa de los derivados de éster del ácido hidroxámico dados a conocer.

20 El documento WO 05/054179 describe derivados de éster del ácido hidroxámico que tienen la estructura general C como inhibidores de la angiogénesis que actúan inhibiendo receptores de VEGF, en particular receptores VEGFR-2 (KDR).



25 Se prevé además que los compuestos de la presente invención puedan ser útiles como inhibidores de otras cinasas tales como proteína tirosina cinasas de la familia Src tales como proteína tirosina cinasas Src, Yes, Fyn, Lyn, Fgr, Lck y/o Hck, y/o JAK-2, y/o Raf-1, y/o cKit, y/o Fma/CSF-1R y como tales muestren utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias no infecciosas e inflamatorias en las que están implicadas estas cinasas.

30 Las proteína tirosina cinasas son una familia de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato terminal del trifosfato de adenosina a residuos de tirosina en sustratos proteicos. La fosforilación de residuos de tirosina en sustratos proteicos conduce a transducción de señales intracelulares que regulan una amplia variedad de procesos intracelulares tales como crecimiento y activación de células del sistema inmunitario, por ejemplo células T. Ya que la activación de células T está implicada en varios estados inflamatorios y otros trastornos del sistema inmunitario  
 35 (por ejemplo enfermedades autoinmunitarias), la modulación de la actividad de proteína tirosina cinasas parece ser una ruta atractiva para el manejo de enfermedades inflamatorias. Se han identificado un gran número de proteína tirosina cinasas que pueden ser proteína tirosina cinasas receptoras, por ejemplo el receptor de insulina, o proteína tirosina cinasas no receptoras.

40 Se ha encontrado que las proteína tirosina cinasas de la familia Src son particularmente importantes para la

transducción de señales intracelulares relacionadas con respuestas inflamatorias (véase D. Okutani *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 291, 2006, págs. L129-L141; C.A. Lowell, Mol. Immunol. 41, 2004, págs. 631-643). Aunque algunas de las proteína tirosina cinasas de la familia Src, por ejemplo Src, Yes y Fyn, se expresan en una variedad de tejidos y tipos de células, la expresión de otras se restringe a tipos de células específicas, por ejemplo células hematopoyéticas. Por tanto, la proteína tirosina cinasa Lck se expresa casi exclusivamente en células T como primera molécula de señalización en activarse aguas abajo del receptor de células T, y su actividad es esencial para la transducción de señales de células T. La expresión de Hck, Lyn y Fgr aumenta por estímulos inflamatorios tales como LPS en macrófagos y monocitos maduros. Además, si se altera la expresión génica de las principales cinasas de la familia Src de células B, concretamente Lyn, Fyn y Blk, se impide que células B inmaduras se desarrollen a células B maduras. Se ha identificado también que las cinasas de la familia Src son esenciales para el reclutamiento y la activación de monocitos, macrófagos y neutrófilos así como que están implicadas en la respuesta inflamatoria de células tisulares. Por ejemplo, se ha encontrado que la expresión de Hck, Lyn y Fgr aumenta por estímulos inflamatorios tales como LPS en macrófagos y monocitos maduros.

15 Un número sustancial de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias implica la activación de células T y B así como otras células del sistema inmunitario tales como monocitos y macrófagos. Compuestos que pueden inhibir la activación de estos tipos de células se consideran por tanto agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de tales enfermedades.

20 **Sumario de la invención**

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una clase novedosa de amidas y tioamidas presentan una alta actividad inhibidora de tirosina cinasas receptoras sobre un receptor de VEGF particular, concretamente VEGFR-2, frecuentemente denominado receptor KDR.

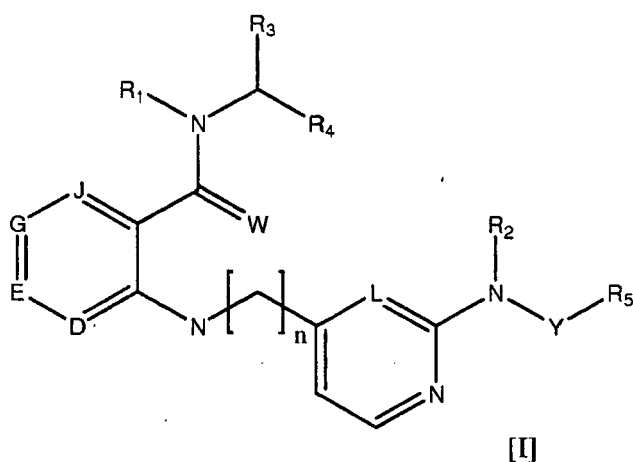
25 También se prevé que las amidas del ácido antranílico novedosas de la presente invención puedan presentar una alta actividad inhibidora de proteína tirosina cinasas sobre proteína tirosina cinasas de la familia Src, y/o JAK-2, y/o Raf-1, y/o cKit, y/o Fma/CSF-1R.

30 Las amidas del ácido antranílico novedosas de la presente invención pueden tener varias ventajas en comparación con amidas del ácido antranílico relacionadas estructuralmente y en relación con los derivados de éster del ácido hidroxámico del documento WO 05/054179.

35 Los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades farmacocinéticas mejoradas tales como solubilidad y absorción mejoradas, efectos secundarios adversos reducidos y estabilidad metabólica disminuida en comparación con amidas del ácido antranílico relacionadas estructuralmente. Una ventaja particular de los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos del documento WO 05/054179 es que se metabolizan más fácilmente.

40 Además, en relación con los derivados de éster hidroxámico del documento WO 05/054179, los compuestos de la presente invención presentan estabilidad a la luz mejorada además de afinidad por el receptor similar o aumentada. La estabilidad a la luz es una propiedad deseable para cualquier compuesto previsto para uso farmacéutico, pero es especialmente importante para compuestos previstos para tratar, entre otros estados, afecciones cutáneas tales como psoriasis, dermatitis y rosácea o afecciones oftálmicas asociadas con angiogénesis desregulada.

45 Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos de fórmula general I



50 en la que:

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado C<sub>1-2</sub> lineal, saturado o insaturado;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno o un radical hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado;

5

D representa nitrógeno o CH;

E representa nitrógeno o CH;

10 G representa nitrógeno o CH;

J representa nitrógeno o CH;

L representa nitrógeno o CH;

15

n representa un número entero desde 1-2;

W representa oxígeno o azufre;

20 R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> o heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub> en los que dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> o heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, carboxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo oxycarbonilo C<sub>1-4</sub>;

25

30

o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos parte de un cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

Y representa carbonilo o tioxo;

35

R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> o heteroarilo C<sub>2-7</sub>, en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> o heteroarilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o alquilcarbonilo oxilo C<sub>1-6</sub>;

40

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I para su uso en terapia.

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I para su uso en el tratamiento o la mejora de enfermedades oculares o cutáneas asociadas con angiogénesis desregulada.

50

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de enfermedades o estados oculares asociados con angiogénesis desregulada, tales como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinitis, retinitis por citomegalovirus, edema macular, retinopatía, retinopatía diabética, glaucoma neovascular y retinopatía isquémica.

55

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula I para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de enfermedades o estados cutáneos asociados con angiogénesis desregulada, tales como rosácea, psoriasis, dermatitis, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, melanoma maligno, linfomas cutáneos malignos, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, hemangiomas proliferativos, penfigoide ampolloso, eritema multiforme, verrugas virales, daños por UV y estados relacionados con el ciclo y el crecimiento del cabello y cicatrización de heridas, que comprende opcionalmente otro compuesto terapéuticamente activo.

60

65

Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula I para la fabricación

de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de enfermedades o estados asociados con angiogénesis desregulada, tales como aterosclerosis, hemangioma, hemangioendotelioma, granulomas piógenos, queloides cicatriciales, edema alérgico, hemorragia uterina disfuncional, quistes foliculares, hiperestimulación ovárica, endometriosis, obesidad, artritis, artritis reumatoide, sinovitis, destrucción de hueso y cartílago, osteomielitis, crecimiento del paño, formación de osteofitos, enfermedades inflamatorias e infecciosas (hepatitis, neumonía, glomerulonefritis), asma, pólipos nasales, trasplante, regeneración del hígado, trastornos linfoproliferativos, tiroiditis, agrandamiento del tiroides, enfermedad pulmonar obstructiva o lesión por isquemia-reperusión cerebral o enfermedad de Alzheimer.

10 Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso como un agente antiinflamatorio que puede modular la actividad de una proteína tirosina cinasa de la familia Src de proteína tirosina cinasas.

15 Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a los compuestos según la fórmula I para su uso como un agente antiinflamatorio que puede modular la actividad de proteína tirosina cinasas JAK-2 o Raf-1 o cKit o Fma/CSF-1R.

20 Todavía en un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I para su uso en el tratamiento, la mejora o la profilaxis de estados o enfermedades antiinflamatorias o autoinmunitarias no infecciosas en los que los estados o enfermedades inflamatorias no infecciosas se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas tales como lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergia, anafilaxia, septicemia o enfermedad de injerto contra huésped, o enfermedades inflamatorias crónicas tales como dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, osteoartritis, gota, artritis psoriásica, cirrosis hepática, esclerosis múltiple, o enfermedades o estados oculares tales como conjuntivitis no infecciosas (por ejemplo alérgica), uveítis, iritis, queratitis, escleritis, epiescleritis, oftalmia simpática, blefaritis, queratoconjuntivitis seca, o rechazo de injerto de la córnea inmunológico, y los estados o enfermedades autoinmunitarias se seleccionan del grupo que consiste en gastritis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, urticaria idiopática crónica, polinefropatía inmunitaria crónica, diabetes, nefropatía diabética, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico y enfermedad ocular tiroidea.

30 Todavía en un aspecto adicional, la invención describe productos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en N-[4-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-acetamida (compuesto 501); éster metílico del ácido [4-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (compuesto 502); [4-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida del ácido oxazol-5-carboxílico (compuesto 503); [4-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 504).

## 40 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

45 El término “radical hidrocarbonado” pretende indicar un radical que contiene sólo hidrógeno y átomos de carbono, puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono, y puede comprender restos cíclicos en combinación con restos ramificados o lineales. Dicho hidrocarburo comprende 1-20 átomos de carbono, y preferiblemente comprende 1-12 ó 1-10 por ejemplo 1-6, por ejemplo 1-4, por ejemplo 1-3, por ejemplo 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo y arilo, tal como se indica a continuación.

50 En el presente contexto, el término “alquilo” pretende indicar el radical obtenido cuando se elimina un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-20, preferiblemente 1-12, tal como 2-6, tal como 3-4 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquilo normal (n-alquil), alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

55 El término “cicloalquilo” pretende indicar un radical cicloalcano saturado, incluyendo radicales policíclicos, tales como radicales bicíclicos o tricíclicos, que comprende 3-20 átomos de carbono, preferiblemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tal como 3-6 átomos de carbono, tal como 4-5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

60 El término “alquenilo” pretende indicar un radical hidrocarbonado mono, di, tri, tetra o pentainsaturado que comprende 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, aliilo, propenilo, butenilo, pentenilo, nonenilo o hexenilo.

65 El término “cicloalquenilo” pretende indicar radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos mono, di, tri o tetrainsaturados, incluyendo radicales policíclicos, que comprenden 3-20 átomos de carbono, que comprende normalmente 3-10 átomos de carbono, tal como 3-6 átomos de carbono, tal como 4-5 átomos de carbono, por

ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

5 El término "alquinilo" pretende indicar un radical hidrocarbonado que comprende 1-5 triples enlaces C-C y 2-20 átomos de carbono, comprendiendo normalmente la cadena de alcano 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

10 El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente, incluyendo radicales policíclicos, condensado opcionalmente con anillos carbocíclicos, que comprende 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, N o S, por ejemplo tetrahidrofurano, pirrolidino, dioxolano, morfolina, imidazolidino o piperidino.

15 El término "heterocicloalqueno" pretende indicar un radical cicloalqueno tal como se definió anteriormente, incluyendo radicales policíclicos, condensado opcionalmente con anillos carbocíclicos, que comprende 1-6 heteroátomos, preferiblemente 1-3 heteroátomos, seleccionados de O, N o S, por ejemplo tetrahidropirano.

20 El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-20 átomos de carbono, tal como 6-14 átomos de carbono, preferiblemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 ó 6 miembros, anillos carbocíclicos opcionalmente condensados con al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, antraceno, indenilo o indanilo.

25 El término "heteroarilo" pretende incluir radicales de anillos aromáticos heterocíclicos, opcionalmente condensados con anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos, que comprenden 1-6 heteroátomos (seleccionados de O, S y N) y 1-20 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-10 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 ó 6 miembros con 1-4 heteroátomos o 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, o anillos bicíclicos opcionalmente condensados con 1-4 heteroátomos, y en los que al menos un anillo es aromático, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, pirimidinilo, [1,2,3]triazolilo, isotiazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo o benzofuranilo.

30 El término "carbocíclico" incluye arilo, cicloalcano y cicloalqueno tal como se indicó anteriormente.

35 El término "heterocíclico" incluye heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno tal como se indicó anteriormente.

El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, preferiblemente fluoro, cloro y bromo.

40 El término "alquilamino" pretende indicar un radical de fórmula  $-NR_2$ , en la que cada R representa independientemente alquilo, alqueno o cicloalquilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo metilamino, etilamino, dietilamino, ciclohexilamino o terc-butilamino.

45 El término arilamino pretende indicar un radical de fórmula  $-NR_2$ , en la que R es arilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo fenilamino.

El término "alcoxilo" pretende indicar un radical de fórmula  $-OR$ , en la que R es alquilo o alqueno tal como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, etc.

50 El término "alquiltio" pretende indicar un radical de fórmula  $-S-R$ , en la que R es alquilo tal como se indicó anteriormente.

El término "alcoxicarbonilo" pretende indicar un radical de fórmula  $-C(O)-O-R$ , en la que R es alquilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, etc.

55 El término "alquilcarboniloxilo" pretende indicar un radical de fórmula  $-O-C(O)-R$ , en la que R es alquilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo metilcarboniloxilo o etilcarboniloxilo.

60 El término "alquilcarbonilo" pretende indicar un radical de fórmula  $-C(O)-R$ , en la que R es alquilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo acetilo.

El término hidroxialquilo pretende indicar un radical de fórmula  $-R-OH$ , en la que R es alquilo tal como se indicó anteriormente, por ejemplo hidroximetilo o hidroxietilo.

65 El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico,

galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, ácido toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I mediante reacción con una base adecuada tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoníaco o similares.

El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, por ejemplo un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en el que dicha especie está en forma sólida. Cuando el disolvente es agua, dicha especie se denomina hidrato.

El término "Src" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en una amplia gama de células y que se expresa de manera inducible en macrófagos. Src está implicada en las rutas de transducción de señales de expresión génica inflamatoria, mediando por ejemplo en la expresión de TNF-alfa en macrófagos estimulados con LPS.

El término "Yes" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en una amplia gama de células. Yes está implicada en la señalización aguas abajo de la señalización de citocinas en células inflamatorias e inmunitarias.

El término "Fyn" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en, entre otras, células T, células B, células NK y mastocitos donde está implicada en la señalización por medio del receptor de células T, señalización mediada por adhesión. Tiene un papel esencial en la desgranulación de mastocitos y la producción de citocinas.

El término "Lck" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en, entre otras, células T y células NK donde tiene un papel central en la activación y diferenciación de células T.

El término "Lyn" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada de manera ubicua en células hematopoyéticas tales como células T, células B, células NK, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos, mastocitos y células dendríticas donde está implicada, entre otras, en la modulación de respuestas de células B.

El término "Hck" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en, entre otros, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas donde está implicada en la transducción de una variedad de señales extracelulares que afectan en última instancia a procesos celulares incluyendo proliferación, diferenciación y migración.

El término "Fgr" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia Src expresada en, entre otros, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas donde está implicada en la cascada de señalización a partir del receptor de células B, FcR y la familia de receptores de integrina.

El término "Jak-2" se usa para indicar una proteína tirosina cinasa de la familia JAK (proteína tirosina cinasa Janus) altamente expresada en células inmunitarias donde es esencial para la señalización aguas abajo de muchas citocinas y factores de crecimiento incluyendo las citocinas proinflamatorias IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-3, IL-5 y GM-CSF.

El término "cKit" se usa para indicar una tirosina cinasa receptora que es el receptor para el factor de células madre (SCF) y se requiere para hematopoyesis normal. cKit desempeña un papel esencial en la función de mastocitos ya que SCF es necesario para el desarrollo, la proliferación y la supervivencia de mastocitos. SCF es esencial para una desgranulación de mastocitos inducida por IgE/antígeno y una producción de citocinas óptimas. La activación de *c-kit* induce activación y desgranulación de eosinófilos.

El término "Fms/CSF-1R" se usa para indicar una tirosina cinasa receptora que es el receptor para CSF-1 y se expresa principalmente por monocitos y macrófagos. CSF-1 desempeña un papel central en funciones efectoras de macrófagos durante la inflamación y regula la diferenciación, supervivencia y función de macrófagos.

El término "Raf-1" se usa para indicar una serina/treonina cinasa similar a tirosina cinasa de los miembros de la familia RAF de la cual son los principales efectores reclutados por Ras unida a GTP para activar la ruta de MEK-MAP cinasa. Esta ruta se ha implicado en la expresión de la citocina proinflamatoria GM-CSF y en el desarrollo de inflamación crónica interfiriendo con la longevidad de los neutrófilos.

#### Realizaciones preferidas de compuestos de fórmula I

En una realización actualmente preferida de la invención W representa oxígeno.

En otra realización preferida de la invención, Y es C(O).



En otra realización preferida de la invención  $R_1$  representa hidrógeno o metilo.

Aún en otra realización de la invención,  $R_2$  es hidrógeno o metilo.

5 Aún en otra realización de la invención,  $R_3$  es hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida de la invención  $R_1$  representa hidrógeno.

Aún en otra realización de la invención,  $R_2$  es hidrógeno.

10 Aún en otra realización de la invención,  $R_3$  es hidrógeno.

Aún en otra realización de la invención,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno hidrógeno.

15 Aún en otra realización preferida de la invención D es CH.

Aún en otra realización preferida de la invención E es CH.

Aún en otra realización preferida de la invención G es CH.

20 Aún en otra realización preferida de la invención J es CH.

Aún en otra realización preferida de la invención L es CH.

25 Aún en otra realización de la invención, n es 1.

Aún en otra realización preferida de la invención, W representa oxígeno, Y es C(O),  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno hidrógeno, CH y n es 1.

30 Aún en otra realización preferida de la invención, D es CH, E es CH, G es CH y J es CH.

Aún en otra realización preferida de la invención, D es nitrógeno, E es CH, G es CH y J es CH.

35 Aún en otra realización preferida de la invención,  $R_4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$ , arilo  $C_{6-12}$  o heteroarilo  $C_{6-12}$ , en los que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$ , arilo  $C_{6-12}$  o heteroarilo  $C_{6-12}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxilo  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$  y alquilamino  $C_{1-3}$  en los que dicho alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxilo  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$  y alquilamino  $C_{1-3}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de hidroxilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

45 Preferiblemente, el grupo representado por  $R_4$  comprende entre 1 y 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo representado por  $R_4$  comprende desde 3 hasta 8 átomos de carbono.

50 Aún en otra realización preferida de la invención,  $R_4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$ , en los que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalqueno  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heterocicloalqueno  $C_{2-5}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y cicloalqueno  $C_{3-6}$ , en los que dicho alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y cicloalqueno  $C_{3-6}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de metilo y etilo.

55 En otra realización preferida,  $R_4$  contiene no más de 3 heteroátomos, más preferiblemente no más de 1 heteroátomo y lo más preferiblemente consiste sólo en átomos de carbono e hidrógeno.

60 Aún en otra realización preferida de la invención,  $R_4$  es isobutilo, isopentilo, metilbutilo, etilbutilo, terc-butilo, terc-butilmetilo, hidroxietilo, hidroxisobutilo, etilhidroxibutilo, metoximetilo, metoxietilo, etiltiommetilo, fluorometilo, trifluoroetilo, cianometilo, dietilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etoxicarbonilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilhidroximetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetildioxolanilo, pirrolidinilmetilo, furfurilo, tienilo, tienilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilhidroximetilo, piridilmetilo.

Aún en otra realización preferida de la invención, R<sub>4</sub> es ciclopentilmetilo, 2-etil-butilo, 3-metil-butilo, t-butil-metilo o ciclohex-1-enilmetilo.

5 Aún en otra realización preferida de la invención, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman parte de un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Aún en otra realización preferida de la invención, R<sub>5</sub> representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, metoxilo, etoxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub> o heteroarilo C<sub>2-5</sub>, en los que dicho metilo, etilo, propilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, metoxilo, etoxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub> o heteroarilo C<sub>2-5</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, etilo, propilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, metilcarboniloxilo o etilcarboniloxilo.

15 Aún en otra realización preferida de la invención, R<sub>5</sub> representa hidrógeno, metilo, metilamino, etilamino, metoxilo, etoxilo, cianometilo, ciclopropilo, metoxicarboniletilo, metilcarboniloximetilo, tetrahidrofuranilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazol, oxadiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con metilo.

20 Aún en otra realización de la invención, R<sub>5</sub> tiene un peso molecular no mayor de 100 Daltons.

Aún en otra realización, R<sub>5</sub> comprende no más de 5 átomos de carbono.

Aún en otra realización de la invención, R<sub>5</sub> es metilo, furilo, metoxilo u oxazolilo.

25 Aún en otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo que consiste en éster metílico del ácido (4-{{2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-carbámico (compuesto 101); 2-{{(2-acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino}-N-(2-ciclopentil-etil)-benzamida (compuesto 102); 2-{{(2-acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino}-N-(3-etil-pentil)-benzamida (compuesto 103); (4-{{2-(3-etil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido oxazol-5-carboxílico (compuesto 104); (4-{{2-(2-ciclopentil-etilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 105); (4-{{2-(4-metil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 106); (4-{{2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 107); (4-{{2-(2-ciclohex-1-enil-etilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 108); (4-{{2-(3-etil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 109).

35 Aún en otra realización actualmente preferida, los compuestos de general fórmula I tienen un peso molecular por debajo de 1300 Dalton, tal como por debajo de 900 Dalton, por ejemplo por debajo de 800 Dalton, por ejemplo por debajo de 700 Dalton, por ejemplo por debajo de 600 Dalton, por ejemplo por debajo de 500 Dalton.

40 Aún en otra realización preferida las composiciones farmacéuticas pueden comprender además otro compuesto terapéuticamente activo.

45 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en forma cristalina o bien directamente mediante concentración a partir de un disolvente orgánico o bien mediante cristalización o recristalización en un disolvente orgánico o mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales pueden aislarse en forma esencialmente libre de disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las formas y modificaciones cristalinas y también mezclas de las mismas.

50 Los compuestos de fórmula I pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente (quirales) y dobles enlaces carbono-carbono que pueden dar lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos. La presente invención se refiere a todos de tales isómeros, o bien en forma pura o bien como mezclas de los mismos. La invención también se refiere a todos los posibles tautómeros de los compuestos de fórmula I.

55 La formación de nuevos vasos sanguíneos tiene lugar en un equilibrio entre factores que funcionan a favor y en contra de esta formación, es decir, en un equilibrio entre compuestos pro-angiogénicos y anti-angiogénicos. De manera temprana en el desarrollo, células endoteliales en proliferación y en diferenciación forman vasos en tejido previamente avascular. Esta primera fase es una red porosa que tiene que remodelarse para llegar a ser un vaso maduro. Este proceso se denomina vasculogénesis. La formación de un nuevo vaso sanguíneo también puede producirse a partir de un vaso sanguíneo ya existente en un proceso denominado brote angiogénico. En este caso, el vaso "antiguo" se desestabiliza inicialmente en un sitio localizado, y el nuevo vaso se forma a partir de allí y posteriormente madura.

65 Los procesos anteriores implican comúnmente el endotelio vascular, que es un tipo particular de endotelio compuesto por una única capa de células lisas que cubren la luz de los vasos sanguíneos. Se han identificado varios factores de crecimiento específicos que actúan sobre dicho endotelio, e incluyen cinco miembros de la familia de

- factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuatro miembros de la familia de angiopoyetina y un miembro de la familia de efrina grande. Sin embargo, VEGF mantiene la posición como el factor de activación más crítico de la formación vascular ya que se requiere para iniciar la formación de vasos inmaduros mediante tanto vasculogénesis como brote angiogénico [Yancopoulos, Nature, 407, 242-248, 2000]. VEGF, denominado originalmente "factor de permeabilidad vascular" (VPF) es el factor angiogénico que se encuentra en el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes durante el desarrollo embrionario, crecimiento normal y en un amplio número de anomalías patológicas junto con sus receptores celulares [G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology 6, 454-6, 1996].
- 5
- 10 VEGF es una glicoproteína de 46 kDa dimérica, unida por puentes disulfuro relacionada con el "factor de crecimiento derivado de las plaquetas" (PDGF); se produce por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo córnea de conejo); es quimiotáctico para monocitos y células endoteliales; e induce activadores del plasminógeno en células endoteliales, que están implicadas en la degradación proteolítica de la matriz extracelular
- 15 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 de VEGF, tales como el "factor de crecimiento de la placenta" (PIGF) y VEGF-C.
- Los VEGF son únicos 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 están asociados con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por la producción de VEGF.
- 20
- Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una marcada regulación por incremento de VEGF en numerosos tejidos, por tanto situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o alteración circulatoria provocan normalmente respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, edema asociado, intercambio transendotelial alterado y extravasación macromolecular, que a menudo va acompañada por diapédesis, puede dar como resultado deposición de matriz excesiva, proliferación estromal aberrante, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tales, los reguladores de la angiogénesis han llegado a ser un agente terapéutico importante.
- 25
- 30 Se conocen tres receptores de VEGF, VEGFR-1 (o receptor tirosina cinasa de tipo fms (Flt-1)), VEGFR-2 y VEGFR-3, y se expresan casi exclusivamente en células endoteliales. VEGFR-2 se denominó anteriormente KDR (receptor que contiene dominio de inserto de cinasa), y este receptor parece desempeñar un papel crucial en la inducción de la proliferación celular por VEGF [Ellis, Seminars in Oncology, 28, 94-104, 2001]. Los receptores de VEGF pertenecen al grupo de receptores tirosina cinasa, y están compuestos por siete dominios extracelulares de tipo Ig, que albergan el sitio de unión a VEGF, y un dominio tirosina cinasa intracelular. Los dominios intra y extracelulares están conectados por un segmento transmembrana corto [Shawver, DDT, 2, 50-63, 1997]. Como otras tirosina cinasas receptoras, VEGFR-2 se dimeriza tras la unión a VEGF, y el dominio tirosina cinasa se autofosforila. Esta forma activada, a su vez, se une a otras moléculas que se activan, por ejemplo mediante aún otra fosforilación. Esta cascada desencadena finalmente la proliferación de células endoteliales, y por tanto la formación de nuevos vasos sanguíneos.
- 35
- 40
- 45 Mientras que los vasos sanguíneos en adultos sanos son en gran medida quiescentes, la piel adulta conserva la capacidad para un inicio rápido de la angiogénesis durante la reparación tisular y en numerosas enfermedades incluyendo enfermedades cutáneas inflamatorias tales como psoriasis, muchos tipos de dermatitis, enfermedades por formación de ampollas, neoplasias cutáneas incluyendo carcinoma de células escamosas, melanomas malignos y sarcomas de Kaposi, y hemangiomas proliferativos de la infancia. La angiogénesis en la piel también está implicada en varias otras enfermedades que se caracterizan por vasos sanguíneos visibles macroscópicamente, prominentes, incluyendo rosácea y carcinoma de células basales. Los compuestos de la presente invención serían particularmente útiles para el tratamiento de cada uno de estos.
- 50
- La investigación ha sugerido que en piel normal se mantiene la quiescencia vascular por la influencia de inhibidores de la angiogénesis endógenos, que contrarrestan la influencia de estímulos angiogénicos. Por tanto, la angiogénesis puede estar provocada por el aumento de la secreción de factores angiogénicos o la regulación por disminución de inhibidores de la angiogénesis.
- 55
- El factor de crecimiento endotelial vascular es un factor angiogénico clave implicado en enfermedades relacionadas con aumento de la angiogénesis en la piel. En piel normal, se ha encontrado que VEGF se expresa a bajos niveles, mientras que en enfermedades cutáneas asociadas con angiogénesis, incluyendo psoriasis, dermatitis por contacto, varias enfermedades ampollas, papilomas virales y carcinoma de células escamosas, hay una regulación por incremento destacada de la expresión de VEGF por queratinocitos epidérmicos.
- 60
- 65 Se facilita una discusión más detallada del papel de VEGF en la angiogénesis de la piel por Detmar en Journal of Dermatological Science 24 supl. 1 (2000); 78-84.

De particular interés en la presente invención es la rosácea. La rosácea es un estado común caracterizado por inflamación y anomalías vasculares de los ojos y la piel facial. Pueden desarrollarse eritema y rubor desde transitorio hasta persistente y van acompañados a menudo por telangiectasia o pápulas y pústulas. En algunos casos, puede haber un engrosamiento del tejido de la nariz como resultado del edema persistente. En la mayoría de los casos, sólo están presentes algunas de estas características y esto ha conducido a la necesidad de dividir el amplio espectro de la rosácea en subclases. Esto es especialmente importante porque a menudo tratamientos que son muy eficaces para pacientes que padecen un tipo de rosácea pueden ser mucho menos eficaces para otros. La rosácea se ha dividido en cuatro subtipos: tipo eritematotelangiectásico, papulopustular, fimatoso y ocular (véase Crawford G H *et al.* J Am Acad Dermatol 2004; 51: 327-41).

El papel de VEGF en la rosácea se ha explorado por Goma A H A *et al.* (J Cutan Pathol 2007; 34: 748-753) y Smith J R *et al.* (Br J Ophthalmol 2007; 91: 226-229), encontrando estos últimos un aumento de la expresión de VEGF dérmico en muestras cutáneas con lesión de pacientes con rosácea no fimatosa y que sugiere que VEGF puede estar relacionado de manera causal con el aumento de la angiogénesis en rosácea no fimatosa.

Por tanto, los compuestos de la presente invención serían útiles para el tratamiento de rosácea, particularmente rosácea no fimatosa.

Tal como se comenta a continuación, la mayoría de los cánceres humanos se caracterizan por sobreexpresión de VEGF por células tumorales y por sobreexpresión de receptores de VEGF en vasos sanguíneos asociados con el tumor. VEGF también parece afectar muy tempranamente al desarrollo tumoral en carcinomas de células escamosas de la piel. VEGF-C también actúa en el VEGFR-2 así como en VEGFR-3 y se cree que su expresión es clave en sarcomas de Kaposi.

Las células tumorales requieren oxígeno para crecer y metastatizarse. El oxígeno tiene un intervalo de difusión muy limitado, de modo que para que el tumor crezca más allá de un tamaño muy limitado, no pueden depender del transporte de oxígeno pasivo, sino que más bien tienen que establecer un transporte de oxígeno activo, es decir, tienen que atraer vasos sanguíneos del huésped. Los nutrientes, requeridos por el tumor, también se suministran a través de los vasos sanguíneos. Un tumor comenzará en o finalmente se expandirá a una zona avascular dando como resultado pO<sub>2</sub> y pH bajos, y estos factores desencadenan una regulación por incremento de, por ejemplo VEGF en las células tumorales. Sin suficiente suministro de oxígeno y nutrientes, las células tumorales se vuelven necróticas o apoptóticas, y por tanto el tumor dejará de crecer, e incluso puede experimentar regresión. La angiogénesis se considera un requisito previo absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2-mm; hasta este límite, el oxígeno y los nutrientes pueden suministrarse a las células tumorales mediante difusión. Cada tumor, independientemente de su origen y su causa, depende por tanto de la angiogénesis para su crecimiento tras haber alcanzado un determinado tamaño. Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF. 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 una manera paracrina y, a través de un suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento celular. El aumento de la expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Se muestran pruebas directas del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Se logró esto con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos que inhibían 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 celulares tumorales *in vivo* como resultado de la inhibición de la angiogénesis tumoral. Ya en 1971 Folkman sugirió que la inhibición de la angiogénesis podría ser una estrategia para tratar cánceres que se manifiestan mediante tumores sólidos [Folkman, en Cancer Medicine, (Eds Holland *et al.*), 132-152, Decker Ontario, Canadá, 2000]. Esta noción se basaba en observaciones incluso anteriores de que se produce angiogénesis alrededor de los tumores, y en hipótesis de que se producía un principio "angiogénico" por los tumores.

Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de inhibidores de la angiogénesis contra tumores: 1) inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, al interior de tumores en reposo vascular, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se logra entre apoptosis y proliferación; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo de sangre a y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando por tanto el efecto de estimulación del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos [R. Connell *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents, 11, 77-114, 2001]. Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención inhiben VEGFR-2 (KDR) y por tanto previenen la angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos, y por tanto provocarán que el tumor deje de crecer y quizá incluso que experimente regresión.

Los compuestos de la invención serían útiles para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de una enfermedad o estado asociado con angiogénesis desregulada, tal como la profilaxis, el tratamiento o la mejora de tumores o enfermedades neoplásicas tales como carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, melanoma maligno, linfomas cutáneos malignos, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi y hemangiomas proliferativos.

Varias enfermedades oculares están relacionadas también con el proceso de angiogénesis, por ejemplo retinopatía diabética proliferativa, retinopatía de la prematuridad, rubeosis iridis y glaucoma secundario tras oclusión de la vena de la retina central y su ramificación, maculopatía relacionada con la edad y neovascularización de la córnea. Aunque el complejo sistema de regulación angiogénica no se entiende aún completamente, se ha vinculado el aumento de los niveles de VEGF con varios de estos estados. Se sabe que la inflamación e hipoxia tisulares pueden estimular su secreción y se han encontrado niveles aumentados de ARNm de VEGF, probablemente regulado por proteínas hemo que detectan oxígeno, en zonas hipóxicas de la retina desprendida. En retinopatía diabética también, zonas no perfundidas hipóxicas de la retina secretan VEGF, que parece ser el factor más importantes en este estado.

Las células de la pared capilar (células endoteliales, pericitos y células de músculo liso) en la retina junto con células de Müller y células epiteliales pigmentarias de la retina pueden secretar todas VEGF y se encuentran receptores de VEGF en altas concentraciones en células endoteliales oculares. El VEGF podría actuar localmente en la retina (por ejemplo como en vitreoretinopatía diabética proliferativa) o difundir al segmento anterior (donde puede provocar rubeosis iridis o rubeosis del ángulo iridocorneal). Así como provocar angiogénesis, VEGF también tiene el efecto de aumentar la permeabilidad vascular y de ese modo está implicado en enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, en las que hay una descomposición de la barrera sangre-retina.

Hay cuatro posibles dianas para la inhibición de VEGF. Éstas son inhibir la secreción de VEGF, inactivar VEGF, bloquear los receptores de VEGF en células endoteliales oculares e inhibir la activación celular inducida por VEGF post-sináptica. La presente invención se refiere al bloqueo de receptores de VEGF, en particular VEGFR-2.

Sin embargo, debido a la naturaleza compleja de las rutas de señalización angiogénicas y al gran número de factores angiogénicos, el bloqueo de un único factor o receptor podría no ser suficiente para lograr una reducción de la angiogénesis. Por tanto, los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso conjuntamente con otros compuestos antiangiogénicos, especialmente los que seleccionan como diana diferentes partes del sistema de regulación angiogénico.

El papel de la angiogénesis y VEGF en enfermedades oculares se comenta en más detalle por Cursiefen y Schönherr en *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210: 341-351.

La angiogénesis desregulada se ha implicado en una gran variedad de enfermedades o estados patológicos (véase P. Carmeliet & R.K. Jain, *Nature*, vol. 407, 2000, págs. 249-257; A.H. Vagucci & W.W. Li, *The Lancet*, vol. 361, 2003, 605-608; B. Xuan *et al.*, *J. Ocular Pharmacology & Therapeutics*, vol. 15(2), 1999, págs. 143-152). Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero no se limitan a la prevención, la profilaxis, el tratamiento o la mejora de una enfermedad o estado asociado o relacionado con angiogénesis desregulada. Estos estados o enfermedades incluyen estados o enfermedades caracterizados por angiogénesis anómala o disfunción vascular, rosácea, aterosclerosis, hemangioma, hemangioendotelioma, verrugas, granulomas piógenos, crecimiento del cabello, queloides cicatriciales, edema alérgico, hemorragia uterina disfuncional, quistes foliculares, hiperestimulación ovárica, endometriosis, obesidad, artritis, artritis reumatoide, sinovitis, destrucción de hueso y cartílago, osteomielitis, crecimiento del paño, formación de osteofitos, enfermedades inflamatorias e infecciosas (hepatitis, neumonía, glomerulonefritis), asma, pólipos nasales, trasplante, regeneración del hígado, retinopatía, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, endometriosis, psoriasis, trastornos linfoproliferativos, tiroiditis, agrandamiento del tiroides, enfermedad pulmonar obstructiva o lesión por isquemia-reperfusión cerebral, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades oculares tales como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinitis, retinitis por citomegalovirus, edema macular y retinopatía isquémica.

Actualmente se cree que los compuestos de fórmula I son útiles como inhibidores de otras cinasas también tales como proteína tirosina cinasas de la familia Src tales como proteína tirosina cinasas Src, Yes, Fyn, Lyn, Fgr, Lck y/o Hck, y/o JAK-2, y/o Raf-1, y/o cKit, y/o Fms/CSF-1R y por tanto se cree que son útiles en el tratamiento, la mejora o la profilaxis de estados o enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias no infecciosas en los que estas cinasas están implicadas.

Se seleccionan ejemplos de tales estados o enfermedades inflamatorias no infecciosas del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas tales como lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergia, anafilaxia, septicemia o enfermedad de injerto contra huésped, o enfermedades inflamatorias crónicas tales como dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, osteoartritis, gota, artritis psoriásica, cirrosis hepática o esclerosis múltiple.

Se seleccionan ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias del grupo que consiste en gastritis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, urticaria idiopática crónica, polinefropatía inmunitaria crónica, diabetes, nefropatía diabética, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico y enfermedad ocular tiroidea.

Actualmente se cree que los compuestos de fórmula I son particularmente útiles en el tratamiento de estados o enfermedades oculares inflamatorias no infecciosas tales como conjuntivitis no infecciosa (por ejemplo alérgica), uveítis, iritis, queratitis, escleritis, epiescleritis, oftalmia simpática, blefaritis, queratoconjuntivitis seca o rechazo de injerto de la córnea inmunológico.

5 Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales incluyendo mamíferos tales como caballos, ganado, ovejas, cerdos, perros y gatos.

10 Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención están normalmente en forma de una composición farmacéutica o formulación farmacéutica. Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos, tales como agentes de diferenciación tales como derivados de vitamina D y ácido todo-trans retinoico; corticosteroides, tales como dexametasona y prednisona, agentes quimioterápicos, agentes anticancerígenos, agentes citotóxicos, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma.

20 Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed., J.G. Hardman and L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.

Convenientemente, el principio activo comprende desde el 0,1-99,9% en peso de la composición.

25 Mediante el término "unidad de dosificación" quiere decirse una dosis unitaria, es decir, una dosis individual que puede administrarse a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende o bien el material activo como tal o bien una mezcla de éste con diluyentes o portadores farmacéuticos sólidos o líquidos. En forma de una unidad de dosificación, el compuesto puede administrarse una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, del estado del paciente y según la prescripción realizada por el médico. También se prevé que en determinados regímenes de tratamiento la administración con intervalos más largos por ejemplo en días alternos, cada semana o incluso con intervalos más largos pueda ser beneficiosa.

35 Convenientemente, la unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,01 mg y 10000 mg, preferiblemente entre 100 mg y 3000 mg, tal como entre 200 mg y 1000 mg de un compuesto de fórmula I.

40 Las formulaciones incluyen por ejemplo aquéllas en una forma adecuada para administración oftálmica (incluyendo de liberación sostenida o prolongada), oral (incluyendo de liberación sostenida o prolongada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, tópica, nasal o bucal.

45 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo tal como se da a conocer en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el portador, que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada.

50 Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los principios activos, que pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. También pueden usarse formulaciones liposomales o sistemas poliméricos biodegradables por ejemplo tal como se da a conocer en Encyclopedia of Pharmaceutical Tehcnology, vol. 2, 1989, para presentar el principio activo para administración oftálmica.

55 Las formulaciones adecuadas para administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite tales como cremas, pomadas o pastas; o disoluciones o suspensiones tales como gotas, inyección intravítrea y sistemas de fármacos de liberación prolongada.

60 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades diferenciadas tales como cápsulas, sobres, comprimidos o pastillas para chupar, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales aceites pueden ser aceites comestibles, tales como por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes

dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los principios activos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

5 Puede prepararse un comprimido comprimiendo o moldeando el principio activo opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos fabricados por compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el/los principio(s) activo(s) en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente  
10 mezclado(s) con un aglutinante, tal como por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábiga, goma tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como por ejemplo oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio o similares; un agente disgregante tal como por ejemplo almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona o similares o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando, en una  
15 máquina adecuada, una mezcla del principio activo en polvo y portador adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como manteca  
20 de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que pueden prepararse elixires usando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación aceitosa o acuosa estéril de los principios activos, que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo solución salina isotónica, disolución de glucosa isotónica o disolución tampón. La formulación puede esterilizarse convenientemente mediante por ejemplo filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de un agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Formulaciones liposomales tal como se dan a conocer en por ejemplo Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994, también son adecuadas para administración parenteral.  
30

Alternativamente, el compuesto de fórmula I puede presentarse como una preparación sólida, estéril, por ejemplo un polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un disolvente estéril inmediatamente antes de su uso.

35 Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de un emplasto o un parche.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones de polvo, autopropelentes y de pulverización, tales como aerosoles y atomizadores. Tales formulaciones se describen en mayor detalle en, por ejemplo, Modern Pharmaceutics, 2ª ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), páginas 427-432, Marcel Dekker, Nueva York; Modern Pharmaceutics, 3ª ed., G.S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), páginas 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, Nueva York y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 10, J Swarbrick and J.C. Boilan (Eds), páginas 191-221, Marcel Dekker, Nueva York.  
40

Además de los componentes mencionados anteriormente, las formulaciones de un compuesto de fórmula I pueden incluir uno o más componentes adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, colorantes, agentes tensioactivos, espesantes, conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.  
45

Cuando el principio activo se administra en forma de sales con ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son por ejemplo fácilmente solubles en agua o ligeramente solubles en agua, con el fin de obtener una tasa de absorción particular y apropiada.  
50

#### Métodos de preparación

55 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varios modos bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos explicados resumidamente a continuación, junto con métodos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos tal como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

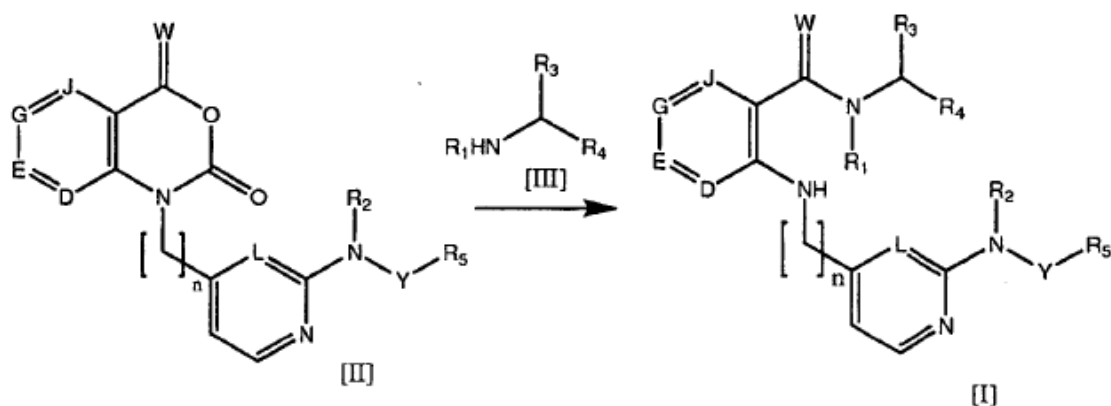
60 Los compuestos novedosos de fórmula (I) pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que están efectuándose. Además, en los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento final, se eligen para que sean condiciones habituales para esa reacción, que deben reconocerse  
65 fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de síntesis orgánica entiende que la funcionalidad

presente en diversas partes de la molécula de partida en una reacción debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. No todos los compuestos de fórmula (I) de una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones en los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción resultarán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y pueden usarse métodos alternativos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante técnicas y procedimientos disponibles fácilmente para un experto en la técnica, por ejemplo siguiendo los procedimientos tal como se exponen en los siguientes esquemas. No se pretende que estos esquemas limiten el alcance de la invención de ningún modo. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, se definieron previamente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) se obtienen generalmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) tal como se muestra en el esquema 1. Disolventes preferidos son disolventes apróticos tales como DMF y piridina.

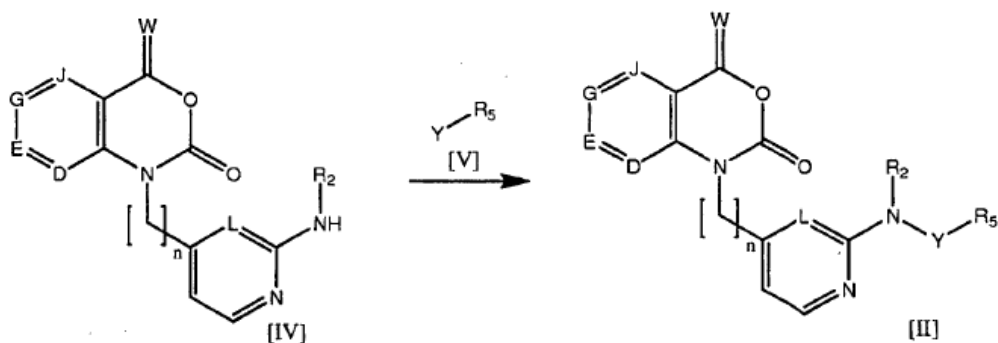
Las reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura entre aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $60^{\circ}\text{C}$ , a menudo a aproximadamente temperatura ambiente y normalmente se completan en el plazo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 días. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida proporciona los productos que pueden purificarse adicionalmente, si se desea, mediante métodos convencionales tales como cromatografía, cristalización o destilación. Alternativamente, los productos pueden aislarse eliminando el disolvente usado para realizar la reacción, por ejemplo mediante evaporación a presión reducida y purificarse adicionalmente tal como se mencionó anteriormente.



Esquema 1: Método general para la preparación de compuestos de fórmula general (I) a partir de compuestos de fórmula general (II)

Se preparan generalmente compuestos de la fórmula general (II) haciendo reaccionar una amina de fórmula general (IV) con un compuesto de fórmula (V). Disolventes preferidos son disolventes apróticos tales como piridina.

Las reacciones se llevan a cabo generalmente a una temperatura entre aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $60^{\circ}\text{C}$ , a menudo a aproximadamente temperatura ambiente y se completan normalmente en el plazo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 días.



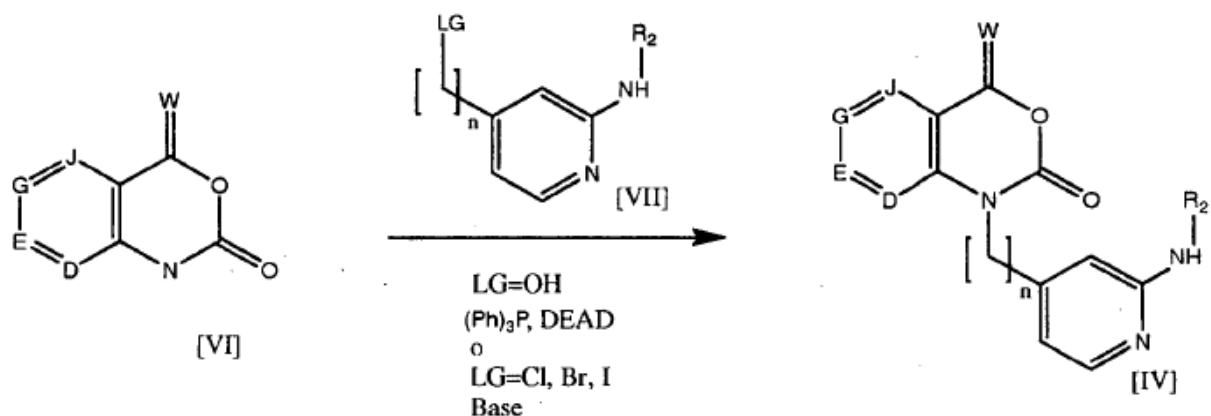
Esquema 2: Método general para la preparación de compuestos de fórmula general (II)

40



Pueden prepararse anhídridos sustituidos con nitrógeno de fórmula general [IV] a partir de anhídridos de fórmula general [VI] tal como se representa en el esquema 3. Tratamiento de anhídridos de fórmula general [VI] con alcoholes [VII], en los que LG = OH en una reacción de tipo Mitsunobu, tal como con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente adecuado no limitado a, pero tal como tetrahidrofurano o dietil éter. Alternativamente, pueden prepararse anhídridos N-alquilados de fórmula general [IV] mediante el tratamiento de [VI] con una base adecuada tal como carbonato de sodio o hidruro de sodio seguido por alquilación con un haluro de alquilo apropiado [VII] en el que LG = Cl, Br, I. Se han descrito ejemplos no limitativos de tales preparaciones por ejemplo por G.M. Coppola: Synthetic Communications (2002), 32, 1009-1013 y referencias en el presente documento y en el documento WO 00/27819.

Los anhídridos de fórmula general [VI] o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse fácilmente usando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Se han descrito ejemplos no limitativos de tales preparaciones por G.M. Coppola: Synthesis (1980), 505-536; S. Jonsson *et. al.*: J. Med. Chem. (2004), 47, 2075-2088; J. Clews *et al.*: Tetrahedron (2000), 56, 8735-8746 y la patente estadounidense 3.887.550.



Esquema 3: Método general para la preparación de anhídridos sustituidos con nitrógeno de fórmula general [IV] a partir de compuestos de fórmula general [VI]

Los materiales de partida [III] y [VIII] están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos convencionales familiares para los expertos en síntesis orgánica.

Mientras que los esquemas 1, 2 y 3 anteriores muestran una posible ruta de síntesis, se apreciará que también son posibles otras rutas de síntesis. Por ejemplo el orden de las etapas mostradas en los esquemas 1 y 2 podría intercambiarse de manera que la acilación o tioacilación sea la etapa final precediéndola inmediatamente la formación de amida o tioamida.

#### Procedimientos generales, preparaciones y ejemplos

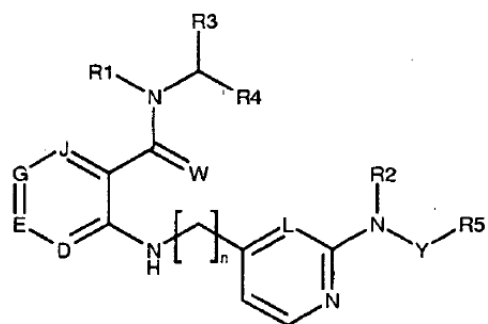
Se registraron habitualmente los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  a 300 MHz y los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN a 75,6 MHz. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , en ppm) se indican en el disolvente especificado en relación con patrones de tetrametilsilano ( $\delta = 0,00$ ) o cloroformo ( $\delta = 7,25$ ) o deuteriocloroformo ( $\delta = 76,81$  para  $^{13}\text{C}$ -RMN) internos. Se facilita el valor de un multiplete, o bien definido (doblete (d), triplete (t), cuartete (q)) o bien no (m) en el punto medio aproximado a menos que se indique un intervalo. (sa) indica un singlete ancho. Los disolventes orgánicos usados eran habitualmente anhidros. Se realizó la cromatografía sobre gel de sílice 60 de Merck (0,040 - 0,063 mm). Las razones de disolvente indicadas se refieren a v:v a menos que se indique lo contrario.

Se han usado las siguientes abreviaturas a lo largo de todo el documento:

ATP	Trifosfato de adenosina
BSA	Albúmina sérica bovina
DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
Eq	equivalente(s)

h	hora(s)
l	litro
LG	Grupo saliente
m	mili
M	Molar (mol/l)
Me	metilo
MHz	Megahercio
RMN	resonancia magnética nuclear
o/n	durante la noche
ta	temperatura ambiente
SEB	Tampón enzimático de complemento
RT	Tiempo de retención
TBS	solución salina tamponada con Tris
THF	tetrahidrofurano
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
v	volumen

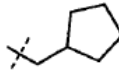
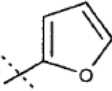
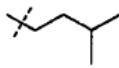
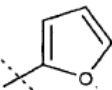

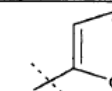
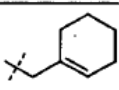
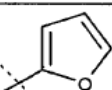
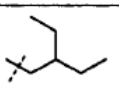
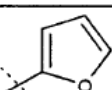
Tabla 1: Compuestos de fórmula [I] (W=oxígeno; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> = hidrógeno, n=1)



[I]

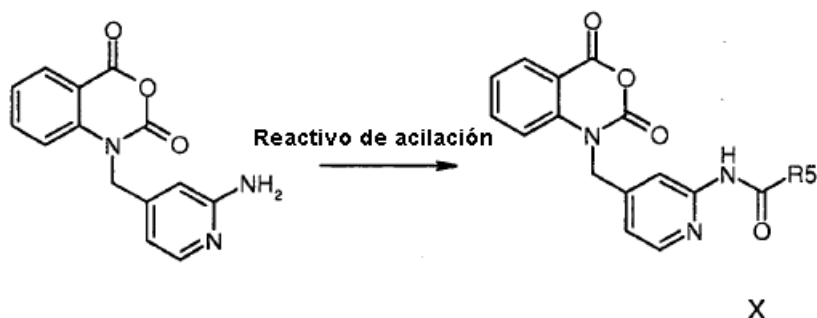
5

Compuesto	Ejemplo	D	E	G	J	L	R <sub>4</sub>	Y	R <sub>5</sub>
101	1	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
102	2	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
103	3	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
104	4	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	

105	5	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
106	6	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
107	7	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
108	8	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	
109	9	CH	CH	CH	CH	CH		-C(O)-	

Procedimiento general para la preparación de compuestos con fórmula X, en la que R5 es tal como se indicó anteriormente:

5



Se disolvió 1-(2-amino-piridin-4-ilmetil)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (5 mmol) (preparada según el procedimiento en el documento WO2005054179) en piridina seca (20 ml). Se añadió gota a gota el reactivo de acilación (15 mmol, 3 eq.) durante 10 minutos. Se dejó la reacción durante la noche a ta. Se eliminó el disolvente a vacío. Se redisolvió el producto bruto en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3x30 ml) y NaCl (sat., 30 ml), entonces se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. Se usaron los compuestos sin purificación adicional.

#### Preparación 1 (compuesto 501)

15

N-[4-(2,4-Dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-acetamida

Reactivo de acilación: Cloruro de acetilo

20 Se obtuvo el compuesto 501 como cristales blancos y se usó sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,49 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,07 (2H, m), 7,75 (1H, m), 7,33 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,09 (1H, m), 5,32 (2H, s), 2,07 (3H, s).

#### 25 Preparación 2 (compuesto 502)

Éster metílico del ácido [4-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

Reactivo de acilación: Cloroformiato de metilo

30

Se obtuvo el compuesto 502 como una mezcla 57:43 de material de partida y compuesto 502 respectivamente. Se usó la mezcla sin purificación adicional.

#### Preparación 3 (compuesto 503)

[4-(2,4-Dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida del ácido oxazol-5-carboxílico

- 5 Reactivo de acilación: Cloruro de oxazol-5-carbonoilo, generado a partir de ácido oxazol-5-carboxílico mediante tratamiento convencional con 1,5 eq. de cloruro de oxalilo en DCM y cantidades catalíticas de DMF. Se obtuvo el compuesto 503 como una mezcla 70:30 de material de partida, impurezas y compuesto 503 respectivamente. Se usó la mezcla sin purificación adicional.

Preparación 4 (compuesto 504)

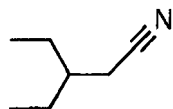
- 10 [4-(2,4-Dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico

Reactivo de acilación: Cloruro de furan-2-carbonoilo

- 15 Se obtuvo el compuesto 504 como una mezcla 71:29 de material de partida y compuesto 504 respectivamente. Se usó la mezcla sin purificación adicional.

Preparación 5 (compuesto 505)

- 20 3-Etilpentanonitrilo

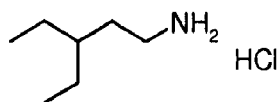


- 25 Se agitó una mezcla de 3-clorometilpentano (25 g, 207 mmol) y NaCN (15 g, 306,1 mmol) en DMSO (150 ml) a 100°C durante 18 h. Se extrajo la mezcla dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título (23 g) como un líquido amarillento.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 2,48 (2H, d), 1,58-1,23 (5H, m), 0,87 (6H, d).

Preparación 6 (compuesto 506)

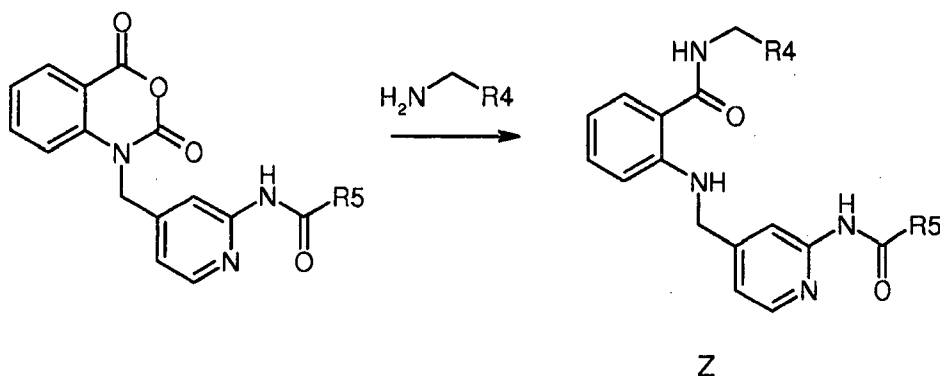
Clorhidrato de 3-etilpentilamina



- 35 A una disolución de 3-etilpentanonitrilo (23 g, 207 mmol) se le añadió Na (15 g, 652,2 mmol) a lo largo de un periodo de una hora. Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h. Entonces se vertió la disolución de reacción en H<sub>2</sub>O y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron hasta la mitad del volumen original, se acidificaron con HCl 4 N en 1,4-dioxano. Se concentró la disolución hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cristalización en CH<sub>3</sub>CN, dando el compuesto del título (10 g) como un sólido blanco.

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8,20-8,00 (3H, sa), 2,80-2,65 (2H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,32-1,19 (5H, m), 0,83 (6H, t).

Procedimiento general para la preparación de compuestos con fórmula Z:



Se disolvió un derivado de ácido isatoico (0,07 mmol, sin corregir para ninguna impureza y obtenido tal como se describe en la preparación 1 a 4) en DMF seco (0,2 ml). Se añadió una amina (0,077 mmol) disuelta en piridina (0,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción o/n a ta. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se  
 5 redisolvió el producto bruto en DMF (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa/EM.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 1 (compuesto 101)

10 Éster metílico del ácido (4-[[2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-carbámico

Amina: 3,3-Dimetilbutilamina

15 Derivado de ácido isatoico: Compuesto 502 del ejemplo 2

CL-EM: (m/z) 385,2 (MH+); RT = 6,21 min.; pureza (UV) = 100%.

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,11 (1H, s), 8,33 (2H, m), 8,16 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,16 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,56 (1H, t), 6,47 (1H, d), 4,41 (2H, d), 3,64 (3H, s), 0,93 (9H, s).

Ejemplo 2 (compuesto 102)

25 2-[[2-(2-Acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-ciclopentil-etil)-benzamida

Amina: 2-Ciclopentiletilamina

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 501 del ejemplo 1

30 CL-EM: (m/z) 381,2 (MH+); RT = 5,74 min.; pureza (UV) = 100%

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,43 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,56 (1H, t), 6,48 (1H, d), 4,40 (2H, d), 3,24 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,78 (3H, m), 1,55 (6H, m), 1,10 (2H, m).

35 Ejemplo 3 (compuesto 103)

2-[[2-(2-Acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(3-etil-pentil)-benzamida

Amina: Clorhidrato de 3-etilpentilamina obtenido en la preparación 6

40 Derivado de ácido isatoico: Compuesto 501 del ejemplo 1

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,43 (1H, s), 8,32 (2H, m), 8,20 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, d), 6,56 (1H, t), 6,48 (1H, d), 4,41 (2H, d), 3,23 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,31 (5H, m), 0,85 (6H, d).

Ejemplo 4 (compuesto 104)

(4-[[2-(3-Etil-pentilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido oxazol-5-carboxílico

50 Amina: Clorhidrato de 3-etilpentilamina obtenido en la preparación 6

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 503 obtenido en la preparación 3

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,95 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,32 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,12 (1H, d), 6,57 (1H, t), 6,50 (1H, d), 4,48 (2H, d), 3,24 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,29 (5H, m), 0,84 (6H, d).

Ejemplo 5 (compuesto 105)

60 (4-[[2-(2-Ciclopentil-etilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

Amina: 2-Ciclopentiletilamina

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 504 obtenido en la preparación 4

65 CL-EM: (m/z) 433,2 (MH+); RT = 6,64 min.; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 6 (compuesto 106)

(4-[[2-(4-Metil-pentilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

5 Amina: 4-Metilpentilamina

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 504 obtenido en la preparación 4

CL-EM: (m/z) 421,2 (MH+); RT = 6,51 min.; pureza (UV) = 100%

10

Ejemplo 7 (compuesto 107)

(4-[[2-(3,3-Dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

15 Amina: 3,3-Dimetilbutilamina

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 504 obtenido en la preparación 4

CL-EM: (m/z) 421,1 (MH+); RT = 6,44 min.; pureza (UV) = 100%

20

Ejemplo 8 (compuesto 108)

(4-[[2-(2-Ciclohex-1-enil-etilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

25 Amina: 2-Ciclohex-1-enil-etilamina

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 504 obtenido en la preparación 4

CL-EM: (m/z) 445,1 (MH+); RT = 6,67 min.; pureza (UV) = 98%

30

Ejemplo 9 (compuesto 109)

(4-[[2-(3-Etil-pentilcarbamoil)-fenilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

35 Amina: Clorhidrato de 3-etilpentilamina obtenido en la preparación 6

Derivado de ácido isatoico: Compuesto 504 obtenido en la preparación 4

CL-EM: (m/z) 435,1 (MH+); RT = 6,81 min.; pureza (UV) = 100%

40

Ejemplo 10Ensayo de KDR - HTRF KinEASE-TK

45 Se disolvieron los compuestos que iban a someterse a prueba en DMSO a 10 mM, se almacenaron a -20°C y se protegieron de la luz. La concentración máxima de DMSO en el ensayo *in vitro* era del 0,75%. Las muestras control recibieron la misma concentración de disolvente que las muestras tratadas con los compuestos de prueba.

50 Para los ensayos de cinasa, se usó el kit HTRF KinEase™-TK (CisBio (n.º 62TKOPEJ)). Se manipularon todos los componentes en el kit HTRF KinEase™-TK según la descripción de los proveedores. En resumen, se diluyeron previamente disoluciones madre en DMSO de compuestos (DMSO al 100%) hasta DMSO al 6% en tampón Hepes 50 mM + BSA al 0,05% (Sigma Aldrich (A3294)) antes de transferir 1 µl a una placa Proxiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer (n.º 6008289)) a TA. Se añadió sustrato de cinasa (2 µl, CisBio) a Proxiplate con compuesto. Se añadió mezcla de enzimas (5 µl, Millipore (14-630)) con ATP (100 µM, Sigma Aldrich (A7699)), MgCl<sub>2</sub> (5 mM; Sigma Aldrich M1028) y SEB (50 nM, CisBio) para comenzar la reacción. Se incubaron las placas durante 15 minutos a ta. Se detuvo el ensayo mediante la adición de mezcla de detección (4 µl, CisBio) y se sellaron las placas y centrifugaron durante 1 min. a 1000 rpm. Se incubaron las placas en la oscuridad durante la noche a ta. Se leyeron las placas en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Señal a partir de dos longitudes de onda (665 y 620 nm) tras excitación a 340 nm según las instrucciones del fabricante. En resumen, se midió la fluorescencia durante 400 µs entre

60 destellos tras un tiempo de retardo de 400 µs. Se restó el fondo medido en ausencia de enzima de todas las muestras. Se calcularon las concentraciones molares que inhibían el 50% de la actividad enzimática máxima (CI<sub>50</sub>) usando un modelo de ajuste de curvas sigmoideas de cuatro parámetros de la curva de dosis-respuesta, basándose en la siguiente ecuación:  $y = \frac{(a-d)}{1+(x/c)^b} + d$ ; en la que a es el valor mínimo, d es el valor máximo, c es el valor de CI<sub>50</sub> y b es el factor de pendiente.

65

Se enumeran las actividades inhibitoras de KDR *in vitro* de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la tabla 2.

Tabla 2: Inhibición de KDR *in vitro*

Compuesto	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> de VEGFR-2 (nM)
101	1	11
102	2	8
103	3	19
104	4	15
105	5	43
106	6	17
107	7	39
108	8	44
109	9	53

Ejemplo 11

Estabilidad metabólica

Se somete a prueba la estabilidad metabólica en microsomas de hígado humano (In Vitro Technologies, sexos mixtos combinados, 20 mg/ml); una fracción subcelular que contiene enzimas de fase I de metabolización de fármacos principales, incluyendo la familia del citocromo P450 (CYP) y flavina monooxigenasas (FMO). Se calcula el aclaramiento aparente (ml/min./kg) como una medición de la eliminación de compuesto de prueba a partir del hígado.

Procedimiento: Se mezcla una mezcla de incubación de microsomas humanos (0,5 mg de proteína microsomal/ml) en tampón fosfato (pH 7,4, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 mM/MgCl<sub>2</sub> 10 mM) con NADPH (1 mM). Se calienta previamente la mezcla (7 min.) hasta 37°C, se añade compuesto de prueba (0,5 μM) y se incuba la mezcla durante 30 minutos. Se ejecutaron las incubaciones por duplicado y se realizaron mediante un aparato Tecan RSP. Se retiran las muestras a 0, 5, 10, 20 y 30 min. y se mezclan con metanol que contiene patrón interno para terminar toda la actividad enzimática y precipitar las proteínas. Se realizan un control negativo sin NADPH (para detectar la unión de proteína no específica o la inestabilidad térmica) y un control negativo sin microsomas (para evaluar la estabilidad del compuesto en ausencia de enzimas activas). Se analizan las muestras mediante CL-EM/EM.

Análisis de datos: Se representa en un gráfico el logaritmo de las razones de área de pico de compuesto de prueba con respecto al patrón interno frente al tiempo de incubación. Se calcula la constante de velocidad (k) del agotamiento del compuesto de prueba a partir de la parte lineal de la curva (Ec. 1) y se calcula la semivida (t<sub>1/2</sub>) a partir de la pendiente (Ec. 2).

Constante de velocidad (k) (min.<sup>-1</sup>) = - pendiente      Ec. 1

Semivida (t<sub>1/2</sub>) (min.) = ln 2/k      Ec. 2

Se calcula el aclaramiento intrínseco (Cl<sub>int</sub>) a partir de la constante de velocidad (k) (min.<sup>-1</sup>) y la concentración de proteínas (0,5 mg/ml) (Ec. 3).

Cl<sub>int</sub> (ml/min./mg de proteína) = k/concentración de proteína      Ec. 3

Se realiza la conversión a aclaramiento aparente (Cl<sub>ap</sub>) multiplicando Cl<sub>int</sub> por la cantidad de proteína microsomal por g de hígado (45 mg/g) y el peso del hígado por kg de cuerpo (20 g/kg) (Ec. 4)

Cl<sub>ap</sub> (ml/min./kg) = Cl<sub>int</sub> x (mg de proteína microsomal/g de hígado) x (g de hígado/kg de peso corporal)      Ec. 4

Interpretación: Un aclaramiento intrínseco aparente por debajo de aproximadamente 10 ml/min./kg (que se corresponde con una razón de extracción de aproximadamente el 30%) se considera como aclaramiento bajo (estabilidad metabólica alta). Un aclaramiento intrínseco aparente por encima de aproximadamente 60 ml/min./kg

- (que se corresponde con una razón de extracción de aproximadamente el 75%) se considera como aclaramiento alto (estabilidad metabólica baja). Los siguientes compuestos de referencia del ensayo de HLM proporcionan los siguientes valores de aclaramiento intrínseco: warfarina (Sigma-Aldrich A 2250) = <10 ml/min/kg (aclaramiento bajo) propranolol clorhidrato (Sigma-Aldrich P0884) = 25-35 ml/min./kg (aclaramiento medio), midazolam (Ultrafine Chemicals UC-429) = >200 ml/min./kg (aclaramiento alto). Se enumera la estabilidad metabólica de compuestos de fórmula general [I] de la presente invención en la tabla 3.

Tabla 3: Estabilidad metabólica

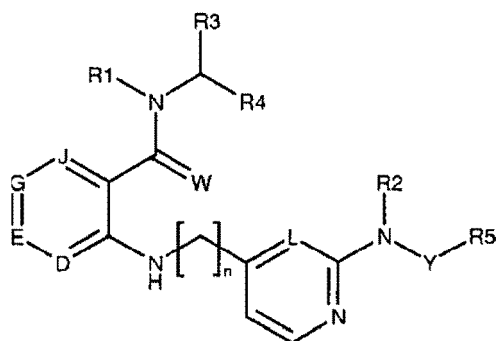
Compuesto	Ejemplo	<sup>1</sup> HLM (ml/min./kg)
101	1	135
102	2	>200
103	3	>200
104	4	120
105	5	>200
106	6	>200
107	7	>200
108	8	>200
109	9	>200

10



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I



[I]

5

en la que:

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado C<sub>1-2</sub> lineal, saturado o insaturado;

10

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno o un radical hidrocarbonado C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado;

D representa nitrógeno o CH;

15

E representa nitrógeno o CH;

G representa nitrógeno o CH;

J representa nitrógeno o CH;

20

L representa nitrógeno o CH;

n representa un número entero desde 1-2;

25

W representa oxígeno o azufre;

R<sub>4</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> o heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub> en los que dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> o heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, carboxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-7</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, heteroarilo C<sub>3-12</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo oxycarbonilo C<sub>1-4</sub>;

30

35

o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos parte de un cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;

40

Y representa carbonilo o tioxo;

R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> o heteroarilo C<sub>2-7</sub>, en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> o heteroarilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o alquilcarboniloxilo C<sub>1-6</sub>;

45

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo.

50

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W representa oxígeno.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Y es C(O).

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que n es 1.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es oxígeno, Y es -C(O)-, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno y n es 1;
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que L representa CH.
- 10 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que D es CH, E es CH, G es CH y J es CH.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que D es nitrógeno, E es CH, G es CH y J es CH.
- 15 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-5</sub>, arilo C<sub>6-12</sub> o heteroarilo C<sub>6-12</sub>, en los que dichos alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-5</sub>, arilo C<sub>6-12</sub> o heteroarilo C<sub>6-12</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-5</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> en los que dichos alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heterocicloalquenilo C<sub>2-5</sub> y alquilamino C<sub>1-3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de hidroxilo, metilo, etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.
- 20 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R<sub>4</sub> es isobutilo, isopentilo, metilbutilo, etilbutilo, terc-butilo, terc-butilmetilo, hidroxietilo, hidroxiisobutilo, etilhidroxibutilo, metoximetilo, metoxietilo, etiltiommetilo, fluorometilo, trifluoroetilo, cianometilo, dietilaminometilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etoxicarbonilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilhidroximetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexenilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetildioxolanilo, pirrolidinilmetilo, furfurilo, tienilo, tienilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilhidroximetilo, piridilmetilo.
- 30 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R<sub>5</sub> representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, metoxilo, etoxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub> o heteroarilo C<sub>2-5</sub>, en los que dichos metilo, etilo, propilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, metoxilo, etoxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>4-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub> o heteroarilo C<sub>2-5</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, etilo, propilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo o metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo.
- 35 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R<sub>5</sub> representa hidrógeno, metilo, metilamino, etilamino, metoxilo, etoxilo, cianometilo, ciclopropilo, metoxicarboniletilo, metilcarboniloximetilo, tetrahidrofuranilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con metilo.
- 45 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman parte de un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 50 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, seleccionado del grupo que consiste en éster metílico del ácido (4-{{2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-carbámico (compuesto 101); 2-{{(2-acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino}-N-(2-ciclopentil-etil)-benzamida (compuesto 102); 2-{{(2-acetilamino-piridin-4-ilmetil)-amino}-N-(3-etil-pentil)-benzamida (compuesto 103); (4-{{2-(3-etil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido oxazol-5-carboxílico (compuesto 104); (4-{{2-(2-ciclopentil-etilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 105); (4-{{2-(4-metil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 106); (4-{{2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 107); (4-{{2-(2-ciclohex-1-enil-etilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 108); (4-{{2-(3-etil-pentilcarbamoil)-fenilamino}-metil}-piridin-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto 109).
- 55 16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 17. Composición según la reivindicación 16, que comprende además otro compuesto terapéuticamente activo.
- 65

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en terapia.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en el tratamiento o la mejora de las enfermedades oculares o cutáneas asociadas con angiogénesis desregulada.
- 5 20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de una enfermedad o un estado ocular asociado con angiogénesis desregulada, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinitis, retinitis por citomegalovirus, edema macular, retinopatía, retinopatía diabética, 10 glaucoma neovascular y retinopatía isquémica.
21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de una enfermedad o un estado cutáneo asociado con angiogénesis desregulada, tal como rosácea, psoriasis, dermatitis, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células 15 basales, melanoma maligno, linfomas cutáneos malignos, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, hemangiomas proliferativos, pénfigoide ampolloso, eritema multiforme, verrugas virales, daño por UV y estados relacionados con el ciclo y el crecimiento del cabello y cicatrización de heridas.
22. Uso según la reivindicación 21, en el que el medicamento comprende además otro compuesto terapéuticamente 20 activo.
23. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso como agente antiinflamatorio que puede modular la actividad de una proteína tirosina cinasa de la familia Src de proteína tirosina cinasas.
- 25 24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso como agente antiinflamatorio que puede modular la actividad de proteína tirosina cinasas JAK-2 o Raf-1 o cKit o Fms/CSF-1R.
- 30 25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para su uso en el tratamiento, la mejora o la profilaxis de estados o enfermedades antiinflamatorias o autoinmunitarias no infecciosas en los que los estados o enfermedades inflamatorias no infecciosas se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias agudas tales como lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergia, anafilaxia, septicemia o enfermedad de injerto contra huésped, o enfermedades inflamatorias crónicas tales como dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, osteoartritis, gota, artritis psoriásica, cirrosis hepática, esclerosis múltiple o enfermedades o estados oculares tales como conjuntivitis no infecciosa (por ejemplo alérgica), uveítis, iritis, 35 queratitis, escleritis, epiescleritis, oftalmia simpática, blefaritis, queratoconjuntivitis seca o rechazo de injerto de la córnea inmunológico, y los estados o enfermedades autoinmunitarias se seleccionan del grupo que consiste en gastritis autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, urticaria idiopática crónica, polinefropatía inmunitaria crónica, diabetes, nefropatía diabética, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico y enfermedad ocular tiroidea.