

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 160**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

C07D 333/58 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2004 E 04752679 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1628967**

54 Título: **Compuestos y composiciones inmunosupresores**

30 Prioridad:

19.05.2003 US 471931 P

14.04.2004 US 562183 P

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

12.06.2014

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)
Hurst Holme 12 Trott Road
Hamilton HM 11 , BM**

72 Inventor/es:

**MI, YUAN;
PAN, SHIFENG;
GRAY, NATHANAEL, S.;
GAO, WENQI;
FAN, YI y
JIANG, TAO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 467 160 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

Compuestos y composiciones inmunosupresores

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La invención provee una nueva clase de compuestos inmunosupresores útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, en particular las enfermedades asociadas con la transducción de señales mediadas por el receptor de EDG.

Antecedentes

- 10 Los receptores EDG pertenecen a una familia estrechamente relacionada, de receptores acoplados a proteína G activada por lípidos. EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8 (también denominadas respectivamente S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, S1P5 y) son identificados como receptores específicos para la esfingosina-1-fosfato (S1P). EDG2, EDG4, y EDG7 (también denominados LPA1, LPA2, y LPA3, respectivamente) son receptores específicos para lisofosfatídico (LPA). Entre los isotipos de los receptores de S1P, EDG-1, EDG-3 y EDG-5 se expresan ampliamente en varios tejidos, mientras que la expresión de EDG-6 es confinada ampliamente a los tejidos linfoides y las plaquetas, y la de EDG-8 al sistema nervioso central. Los receptores EDG son responsables de la transducción de señales y se cree que desempeñan un papel importante en los procesos celulares que involucran el desarrollo, proliferación, mantenimiento, migración, diferenciación, plasticidad y apoptosis celular. Ciertos receptores EDG están asociados con enfermedades mediadas por interacciones de linfocitos, por ejemplo, en el rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas y el cáncer. Una alteración en la actividad del receptor de EDG contribuye a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades. De acuerdo con lo anterior, las moléculas que por sí mismas alteran la actividad de los receptores EDG son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de tales enfermedades.

- 25 El documento WO 02/092068 divulga una clase de compuestos que tienen un agonismo de EDG-1, haciéndolos así útiles en la prevención y/o el tratamiento de diferentes enfermedades como la sepsis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, aterosclerosis.

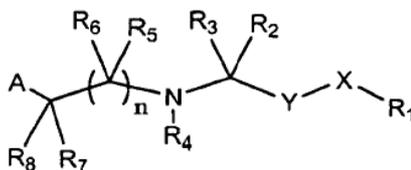
El documento WO 02/064616 divulga análogos de S1P que tienen actividad como agentes moduladores del receptor S1P y el uso de tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con una actividad del receptor de S1P apropiada.

- 30 El documento WO 03/062252 divulga una clase de compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones mediadas inmunes, tal como médula ósea, rechazo de trasplante de órganos y tejidos.

El artículo por Garazd et al.: "The Mannich Reaction in the 7-Hydroxyisoflavone Series", Chemistry of Natural Compounds, 34, January 1, 1998, 577-581, divulga la condensación de los aminoácidos y los metil ésteres con 7-hidroxiisoflavonas bajo las condiciones de una reacción de Mannich para dar una serie de 8-aminoacilmetilisoflavonas y dihidrooxazino[6,5-h] isoflavonas.

- 35 Resumen de la invención

Esta invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I:

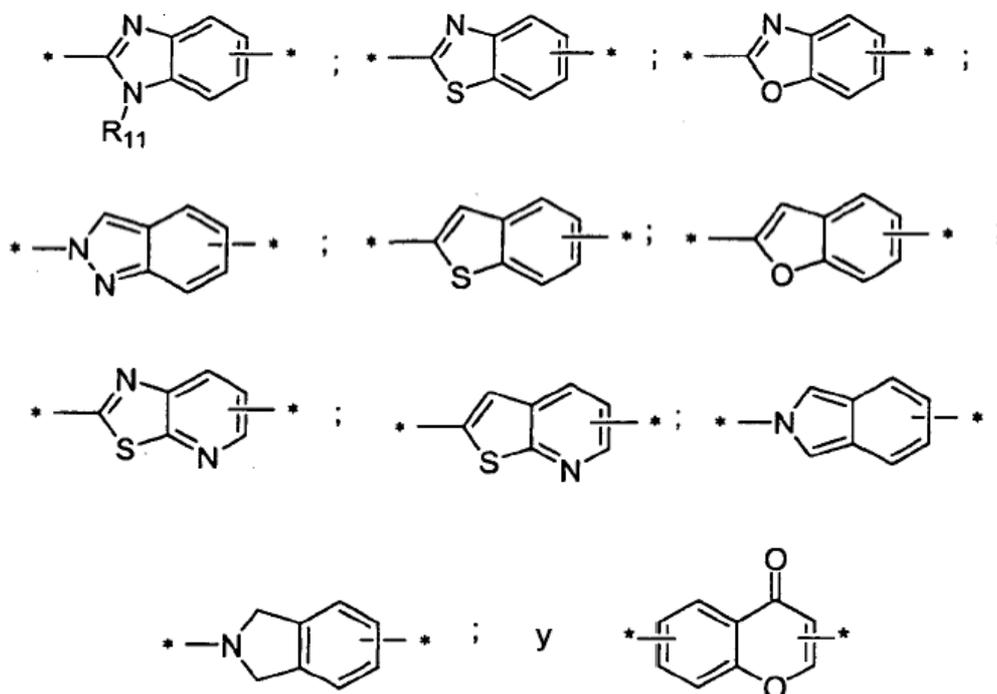


en la cual:

n es 1 o 2;

- 40 A es -C(O)OH; R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ son hidrógeno; R₇ se elige de hidrógeno y flúoro; R₄ se escoge de hidrógeno y C₁₋₆ alquilo; o R₇ y R₄ junto con los átomos a los que R₇ y R₄ están unidos forman azetidina

Y se escoge de:



en donde R_{11} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; y los asteriscos izquierdo y derecho de Y indican el punto de unión entre bien sea $-C(R_2)(R_3)-$ y X de la Fórmula I o entre X y $-C(R_2)(R_3)-$ de Fórmula I, respectivamente; e Y puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales escogidos entre cloro, fluoro, metilo, etilo, ciano y bromo;

X es un enlace o se escoge de C_{1-4} alquileo, $-X_1OX_2-$, $-X_1NR_{10}X_2-$, $-X_1C(O)NR_{10}X_2-$, $-X_1NR_{10}C(O)X_2-$, $-X_1S(O)X_2-$, $-X_1S(O)_2X_2-$, $-X_1SX_2-$ y C_{2-9} heteroarileno; en donde X_1 y X_2 se escogen independientemente entre un enlace y C_{1-3} alquileo; R_{10} se escoge entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo; y cualquier heteroarileno de X es opcionalmente sustituido por un miembro del grupo escogido de entre halo y C_{1-6} alquilo;

- 10 R_1 se escoge entre C_{6-10} arilo y C_{2-9} heteroarilo; en donde cualquier arilo o heteroarilo de R_1 es opcionalmente sustituido por un radical escogido de entre C_{6-10} arilo C_{0-4} alquilo, C_{2-9} heteroarilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} heterocicloalquilo C_{0-4} alquilo o C_{1-6} alquilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_1 puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales escogidos entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo sustituido por halo y C_{1-6} alcoxi sustituido por halo; y cualquier grupo alquilo de R_1 puede tener
- 15 opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo escogido de $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_{10}-$ y $-O-$; en donde R_{10} se escoge de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos) de dichos compuestos, o ácido 3-[[6-Metoxi-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico; o ácido 1-[2-(3-Trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-pirrolidina-3-carboxílico.

- 20 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o un derivado N-óxido, isómero individual o mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

- 25 Un tercer aspecto de la invención es para un compuesto de la Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal en el que la alteración de la transducción de señales mediada por el receptor de EDG puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

Descripción de las realizaciones preferidas

La invención provee compuestos que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos.

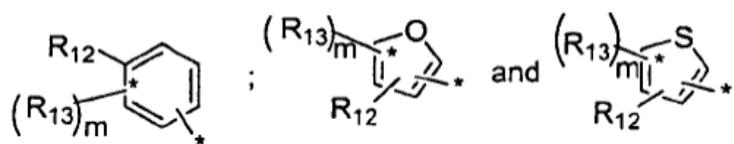
Definiciones

- 30 En esta especificación, a menos que se defina lo contrario:

- "Alquilo" tal como un grupo y tal como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido por halo, alcoxi, acilo, alquiltio, alquilsulfonilo y alquilsulfino, pueden ser de cadena recta o ramificada. "Alquenilo" tal como un grupo y tal como un elemento estructural de otros grupos contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, y puede ser bien sea de cadena recta, o ramificada. Cualesquiera dobles enlaces pueden estar en la configuración cis- o trans-. "Alquinilo" tal como un grupo y tal como elemento estructural de otros grupos y compuestos contiene al menos un enlace triple C \equiv C y también puede contener uno o más enlaces dobles C = C, y puede, hasta donde sea posible, ser bien sea de cadena recta o ramificada. Cualquier grupo cicloalquilo, solo o tal como un elemento estructural de otros grupos pueden contener de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.
- 5 "Alquilenilo" y "alquenilenilo" son radicales divalentes derivados de grupos "alquilo" y "alquenilo", respectivamente. En esta aplicación, cualquier grupo alquilo de R₁ puede ser opcionalmente interrumpido por un miembro del grupo seleccionado de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR²⁰- y -O- (en donde R²⁰ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo). Estos grupos incluyen -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S(O)₂-CH₂-, -(CH₂)₂-NR²⁰-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, y similares.
- 10 "Arilo" significa un ensamblaje de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono de anillo. Por ejemplo, C₆₋₁₂ arilo puede ser fenilo, bifenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. Un anillo bicíclico fusionado puede estar parcialmente saturado, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y similares. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. Por ejemplo, arieno, tal como se usa en esta solicitud puede ser fenileno, bifenileno, naftileno y similares.
- 15 "Halo" o "halógeno" significa F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl. Grupos alquilo sustituidos con halo y compuestos pueden ser parcialmente halogenados o perhalogenados, con lo cual en el caso de halogenación múltiple, los sustituyentes halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Un grupo alquilo perhalogenado preferido es, por ejemplo, trifluorometilo o trifluorometoxi.
- 20 "Heteroarilo" significa arilo, tal como se define en esta solicitud, con la adición de al menos una unidad estructural heteroátomo seleccionada de N, O o S, y cada anillo está compuesto de 5 a 6 átomos de anillo, a menos que se establezca otra cosa. Por ejemplo, C₂ heteroarilo incluye oxadiazol, triazol, y similares. C₉ heteroarilo incluye quinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, y similares. C₂₋₉ heteroarilo tal como se usa en esta solicitud incluye tienilo, piridinilo, furanilo, isoxazolilo, benzoxazolilo o benzo[1,3]dioxolilo, preferiblemente tienilo, furanilo o piridinilo. "Heteroarileno" significa heteroarilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que el ensamblaje de anillo comprende un radical divalente. Un sistema de anillo heteroarilo bicíclico fusionado puede estar parcialmente saturado, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, y similares.
- 25 Tal como se utiliza en la presente invención, un compuesto selectivo de EDG-1 (agente o modulador) tiene una especificidad que es selectivo para EDG-1 sobre EDG-3 y sobre uno o más de EDG-5, EDG-6, y EDG-8. Tal como se utiliza aquí, la selectividad para un receptor de EDG (un "receptor selectivo") sobre otro receptor de EDG (un "receptor no selectivo") significa que el compuesto tiene una potencia mucho mayor en la inducción de las actividades mediadas por el receptor de EDG selectivo (por ejemplo, EDG-1) que el del receptor de EDG específico de SIP no selectivo. Si se mide en un ensayo de enlazamiento de GTP- γ S (tal como se describe en el Ejemplo a continuación), un compuesto selectivo de EDG-1 típicamente tiene una EC50 (concentración efectiva que causa el 50% de la respuesta máxima) para un receptor selectivo (EDG-1) que es al menos 5, 10, 25, 50, 100, 500, o 1.000 veces menor que su EC50 para un receptor no selectivo (por ejemplo, uno o más de EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8).
- 30
- 35
- 40

Descripción detallada de la invención

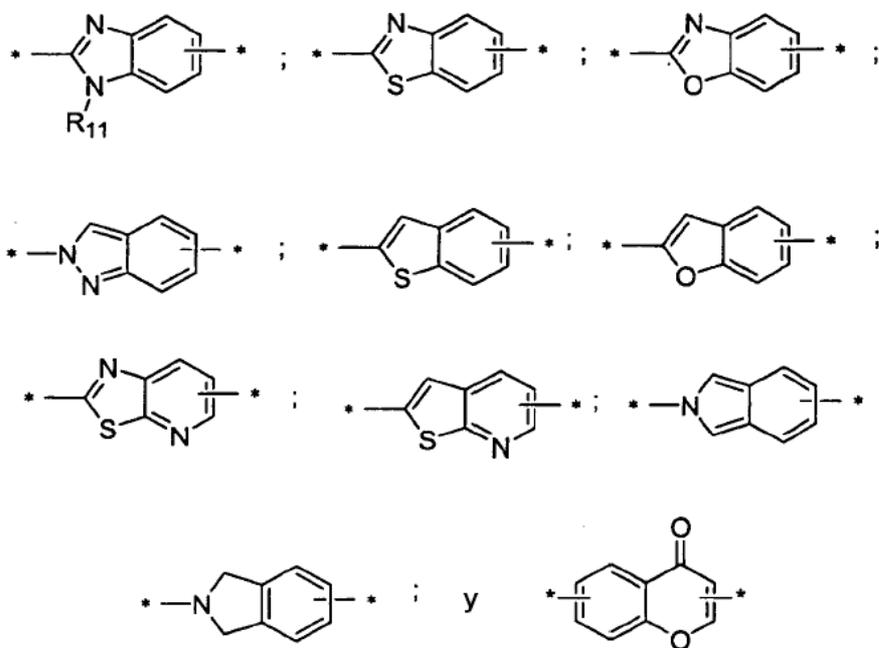
- La invención provee compuestos que son útiles para tratar o prevenir enfermedades o trastornos que son mediadas por interacciones de linfocitos. En una realización, para los compuestos de la Fórmula I, R₁ es fenilo, naftilo o tienilo opcionalmente sustituido por C₆₋₁₀ arilo C₀₋₄ alquilo, C₂₋₉ heteroarilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₈ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₈ heterocicloalquilo C₀₋₄ alquilo o C₁₋₆ alquilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por uno a cinco radicales escogidos de entre halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo sustituido por halo y C₁₋₆ alcoxi sustituido por halo; y cualquier grupo alquilo de R₁ opcionalmente puede tener un metileno sustituido por un átomo o grupo escogido de entre -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₁₀- y -O-; en donde R₁₀ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo.
- 45
- 50 En una realización adicional, R₁ se escoge de:



5 en donde el asterisco es el punto de unión de R₁ con X; m es escogido de 1 y 2; R₁₂ es hidrógeno, C₆₋₁₀ arilo C₀₋₄ alquilo, C₂₋₉ heteroarilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₈ cicloalquilo C₀₋₄ alquilo, C₃₋₈ heterocicloalquilo C₀₋₄ alquilo o C₁₋₆ alquilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₂ puede ser opcionalmente sustituido por uno a tres radicales escogidos de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo sustituido por halo y C₁₋₆ alcoxi sustituido por halo; y cualquier grupo alquilo de R₁₂ opcionalmente puede tener un metileno sustituido por un átomo o grupo escogido entre -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₁₀- y -O-; en donde R₁₀ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; y R₁₃ es escogido entre halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo sustituido por halo y C₁₋₆ alcoxi sustituido por halo.

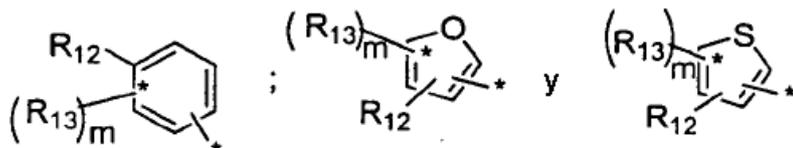
10 En otra realización, A es -C(O)OH; R₂, R₃, R₅, R₆ y R₈ son hidrógeno; R₇ es escogido de hidrógeno y fluro; R₄ es escogido de hidrógeno y C₁₋₆ alquilo; o R₇ y R₄ junto con los átomos a los que R₇ y R₄ están unidos forman azetidina.

En una realización adicional, Y es escogido de:



15 en donde R₁₁ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; y los asteriscos izquierdo y derecho de Y indican el punto de unión entre bien sea -C(R₂)(R₃)- y X de la Fórmula I o entre X y -C(R₂)(R₃)- de la Fórmula I, respectivamente; e Y puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales escogidos de cloro, fluro, metilo, etilo, ciano y bromo.

En otra realización, X es escogido de un enlace, -NH- y -N(CH₃)-; y R₁ es escogido de:



20 en donde m es escogido de 1 y 2; R₁₂ es hidrógeno, fenilo, piperidinilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, ciclohexilo, ciclohexil-oxi, ciclopentil-oxi, *sec-butoxi*, tetrahidropiraniilo, fenoxi, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, 2,2-dimetilpentilo, butilo, benzo[b]furanilo, bencilo, fenetilo, fenil-etenilo, 1-fenil-etilo y ciclopropilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁₂ puede ser opcionalmente sustituido por uno a tres radicales

escogidos de fluoro, isobutilo, 2-metil-butilo, trifluorometilo, cloro, metilo, trifluorometoxi y metoxi; y R₁₃ es escogido de trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, fluoro, cloro y metoxi.

Compuestos preferidos de la invención son elegidos de ácido 3-{{2-(2-trifluorometilbifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometilbifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Trifluorometilbifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Trifluorometilbifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-Fluoro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{4-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{6-Metoxi-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{6-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclopentiloxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-sec-butoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-sec-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Tetrahydro-piran-4-il)-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-Ciano-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-Bromo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-4-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-4-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fenil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 2-Fluoro-3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-pirrolidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{3-Cloro-5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{3-Bromo-5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fenoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 2-Fluoro-3-{{2-(2'-fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5,7-Dichloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5-Bromo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Cloro-4'-fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-sec-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{5-Etil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Naftalen-2-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 1-{{2-(4-(2,2-Dimetil-propil)-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{2-(4-

Benzofuran-2-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-((2-[4-(2,6-Difluoro-bencilo)-3-trifluorometil-fenil]-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fenetil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Estiril-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-(1-Fenil-etilo)-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-metil-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-tert-Butil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{5-Cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 1-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclopropil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-2Hisoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-7-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzotiazol-7-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-[2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 1-[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{3-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-3H-benzimidazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{1-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-1Hbenzimidazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-[Metil-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-amino]-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-4H-cromen-7-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-4H-cromen-6-ilmetil]-amino)-propiónico y ácido 1-[4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-4H-cromen-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico. Otros compuestos preferidos también se muestran en los ejemplos y la tabla 1, infra.

Las formas del compuesto que tienen el grupo hidroxilo o amina presentes en una forma protegida funcionan como profármacos. Los profármacos son compuestos que se convierten en una forma de fármaco activo después de la administración, a través de una o más transformaciones químicas o bioquímicas. Las formas de los compuestos de la presente invención que son convertidas fácilmente en el compuesto reivindicado bajo condiciones fisiológicas son profármacos de los compuestos reivindicados. Ejemplos de profármacos incluyen formas donde un grupo hidroxilo es acilado para formar un éster relativamente lábil, tal como un éster de acetato, y las formas donde un grupo amina es acilado con el grupo carboxilato de glicina o un L-aminoácido tal como serina, formando un enlace de amida que es particularmente susceptible a la hidrólisis por enzimas metabólicas comunes.

Compuestos de la Fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Cuando los grupos hidroxilo están presentes, estos grupos también pueden estar presentes en forma de sal, por ejemplo, una sal de amonio o sales con metales tales como litio, sodio, potasio, calcio, zinc o magnesio, o una mezcla de los mismos. Son también parte de la invención compuestos de la Fórmula I y sus sales en forma de hidrato o de solvato.

Cuando los compuestos de la Fórmula I tienen centros asimétricos en la molécula, se obtienen varios isómeros ópticos. La presente invención también abarca enantiómeros, racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos. Además, cuando los compuestos de la Fórmula I incluyen isómeros geométricos, la presente invención abarca compuestos de cis, compuestos de trans y mezclas de los mismos. Consideraciones similares se aplican en relación con materiales de partida que exhiben átomos de carbono asimétricos o enlaces insaturados tal como se mencionó anteriormente.

Métodos y composiciones farmacéuticas para tratar Condiciones inmunomoduladoras

Los compuestos de Fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de recirculación de linfocitos, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* e *in vivo* del Ejemplo 6 y por lo tanto están indicados para terapia. Compuestos de Fórmula I muestran preferiblemente una EC₅₀ en el rango de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M, preferiblemente menos de 50 nM. Los compuestos exhiben selectividad para uno o más receptores de EDG/S1P, preferiblemente moduladores selectivos de EDG-1/S1P-1. EDG-1/S1P-1 de la presente invención pueden ser identificados mediante el ensayo de un enlace del compuesto a EDG-1/S1P-1 y uno o más de los otros receptores EDG/S1P (por ejemplo, EDG-3/S1P-3, EDG-5/S1P-2, EDG-6/S1P-4, y EDG-8/S1P-5). Un modulador selectivo de EDG-1/S1P-1 por lo general tiene una EC₅₀ para el receptor EDG-1/S1P-1 en el rango de 1×10^{-11} a 1×10^{-5} M, preferiblemente menos de 50 nM, más preferiblemente menos de 5 nM. También tiene una EC₅₀ para uno o más de los otros receptores EDG/S1P que es al menos 5, 10, 25, 50, 100, 500, o 1000 veces más alta que su EC₅₀ para EDG-1/S1P-1. Por lo tanto, algunos de los compuestos moduladores EDG-1/S1P-1 tendrán un EC₅₀ para EDG-1/S1P-1 que es menos de 5 nM, mientras

que su EC50 para uno o más de los otros receptores EDG/S1P son al menos 100 nM o superior. Además de ensayo de la actividad de enlace a los receptores de EDG/S1P, agentes selectivos de EDG-1/S1P-1 también se pueden identificar mediante el examen de la capacidad de un agente de prueba para modificar un proceso celular o actividad mediada por un receptor de EDG/S1P.

- 5 Los compuestos de Fórmula I son , por lo tanto, útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones de linfocitos, por ejemplo en el trasplante, tales como rechazo agudo o crónico de célula, tejido u órgano de alo- o xenoinjertos o función del injerto retardada, enfermedad injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con ella, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión inflamatoria pulmonar, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria del ojo, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático, linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por superantígeno), choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o infecciones virales, por ejemplo, SIDA, hepatitis viral, infección bacteriana crónica, o demencia senil .
- 10 Ejemplos de células, tejidos o de trasplantes de órganos sólidos incluyen, por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.
- 15 Además, los compuestos de fórmula I son útiles en la quimioterapia del cáncer, en particular para la quimioterapia del cáncer de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama, o tal como un agente antiangiogénico.

La dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado. En general, se indican resultados satisfactorios a ser obtenidos sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o vía parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden ser manufacturadas de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Tales sales pueden ser preparadas de una manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad tal como los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior la presente invención provee además:

- 45 1.1 Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, por ejemplo, tal como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento;
- 50 1.2 Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo para uso en la prevención o el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, por ejemplo, como se indica más arriba, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento;
- 55 1.3 Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable

en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo para uso en la inhibición o el control de angiogénesis desregulada, por ejemplo, angiogénesis mediada por esfingosina-1-fosfato (S1P), en un sujeto en necesidad del mismo;

- 5 1.4 Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por un proceso de neoangiogénesis o asociadas con angiogénesis desregulada en un sujeto en necesidad del mismo;

10 Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados como el único ingrediente activo o en conjunción con, por ejemplo, tal como adyuvante a otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o prevención del rechazo de alo- o xenoinjerto aguda o crónica o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo los compuestos de la fórmula I pueden ser usados en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; mofetil micofenolato; 15-desoxiespergualina o un inmunosupresor homólogo, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, 20 CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo designada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico .

25 Por el término "agente quimioterapéutico" se entiende cualquier agente quimioterapéutico e incluye pero no se limita a,

- i. un inhibidor de aromataasa,
- 30 ii. un antiestrógeno, un antiandrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de la gonadorrelina,
- iii. un inhibidor de topoisomerasa I o un inhibidor de topoisomerasa II,
- iv. un agente activo de microtúbulo, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
- 35 v un compuesto que apunta a/disminuye una proteína o actividad de lípido quinasa o una proteína o actividad fosfatasa de lípidos, un compuesto antiangiogénico adicional o un compuesto que induce procesos de diferenciación celular,
- vi. un receptor de bradiquinina 1 o un antagonista de la angiotensina II,
- vii. un inhibidor de la ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la heparanasa (previene la degradación de sulfato de heparán), por ejemplo, PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente una linfoquina o interferones, un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea 40 las rutas antiapoptóticas,
- viii. un inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras, por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, o un inhibidor de farnesil transferasa, por ejemplo, L-744, 832 o DK8G557,
- ix. un inhibidor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina,
- 45 x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de la metaloproteinasas de la matriz, un inhibidor de aminopeptidasa metionina, por ejemplo, bengamida o un derivado del mismo, o un inhibidor de proteosoma, por ejemplo, PS-341, y/o
- xi. un inhibidor de mTOR.

50 El término "inhibidor de la aromataasa" tal como se usa aquí se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, pirodoglutetimida, trilostano,

testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un inhibidor de la aromataasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo, tumores de seno.

5 El término "antiestrógeno" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de seno.

10 El término "antiandrógeno" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida.

El término "agonista de la gonadotropina" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserrelina y acetato de goserrelina.

El término "inhibidor de la topoisomerasa I" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, irinotecan, 9-nitrocampotecina y el conjugado de campotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804).

15 El término "inhibidor de la topoisomerasa II" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las mitoxantrona de antraquinonas y los oxantrona, y los etopósido y tenipósido de podofilotoxinas.

20 El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a la estabilización de microtúbulos y agentes de desestabilización de microtúbulos que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o un derivado del mismo.

El término "agente alquilante" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel™).

25 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato.

El término "compuesto de platino" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carboplatino, cisplatino y oxaliplatino.

30 El término "compuestos que apuntan a/disminuyen una proteína o actividad de la lípido quinasa o compuestos antiangiogénicos adicionales" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores de la proteína de tirosina y/o serina quinasa y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, por ejemplo compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 tal como homo- o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular del receptor de tirosina quinasa (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor 1 del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1R), la familia de tirosina quinasa del receptor de Trk, la familia de tirosina quinasa del receptor de Axl, la tirosina quinasa del receptor de Ret, la tirosina quinasa del receptor de Kit/SCFR, los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes (por ejemplo, BCR-Abl), miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasa, los miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o de la familia PI(3) quinasa, o de la familia de las quinasa relacionadas con la quinasa PI(3), y/o miembros de la familia de las quinasa dependientes de ciclina (CDK) y compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la proteína o la inhibición de lípidos quinasa.

45 Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben el receptor de VEGF de la tirosina quinasa, inhiben un receptor de VEGF o enlazan un VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados de manera genérica y específica en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el succinato, en WO 00/27820, por ejemplo, un derivado de amida del ácido N-aril(tio) antranílico, por ejemplo 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida, o en WO 50 00/09495, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos tal como los descritos por M. Prewett et al en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, by Z. Zhu et al en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999; en WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328; Endostatin™, descrito por M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285; amidas

del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, por ejemplo RhuMab.

5 Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos mientras que muestren la actividad biológica deseada.

10 Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo, Receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o enlazan a EGF o ligandos relacionados de EGF, o que tienen un efecto inhibitor dual en la quinasa del receptor de ErbB y VEGF y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados de manera genérica y específica en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo compuesto ZM105180) o PCT/EP02/08780; por ejemplo trastuzumab (Herpetin^R), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3.

Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR son especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib.

20 Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes son, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410.

25 Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y PDK, o PI(3) quinasa o miembros de la familia relacionados con PI(3) quinasa, y/o miembros de la familia quinasa dependientes de ciclina (CDK) son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en EP 0 296 110, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bri-ostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196.

Compuestos antiangiogénicos adicionales son, por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

30 Los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC₂₅, por ejemplo, ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

35 El término inhibidor de la ciclooxigenasa tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo, celecoxib (Celebrex^R), rofecoxib (Vioxx^R), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-amilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético.

El término "inhibidor de la histona desacetilasa" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a MS-27-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 o ácido valproico.

40 El término "bisfosfonatos", tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

El término "inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a peptidomimético de colágeno e inhibidores no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible por vía oral, marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAHÍA 12-9566, TAA211 o AAJ996.

45 El término "inhibidor de mTOR" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a la rapamicina (sirolimus) o un derivado del mismo, por ejemplo, 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y, más preferiblemente, 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina. Ejemplos adicionales de derivados de rapamicina incluyen por ejemplo CCI779 o 40- [3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se divulga en USP 5,362,718, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, en particular 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo como se divulga en WO 99/15530, o rapálogos tal como se divulga por ejemplo en WO 98/02441 y WO01/14387, por ejemplo AP23573.

5 Cuando los compuestos de fórmula I son administrados en conjunción con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, antiinflamatoria o quimioterapéutica, dosificaciones de los compuestos inmunosupresores, inmunomoduladores, antiinflamatorios o quimioterapéuticos coadministrados variarán por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente.

De acuerdo con lo anterior la presente invención provee en un aspecto aún adicional:

10 2. Una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula I tal como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente, por ejemplo, un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo, tal como se divulga más arriba. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

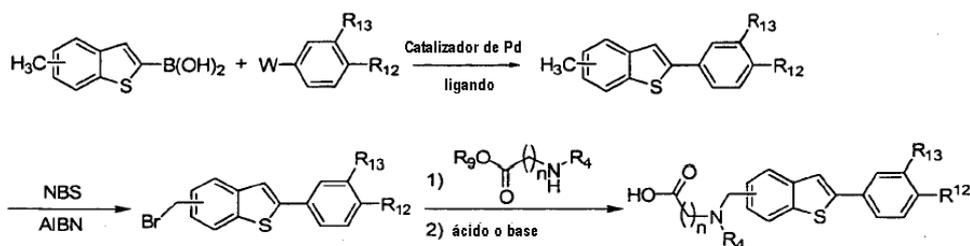
15 El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo; en donde tal administración provee niveles efectivos terapéuticamente de los 2 componentes en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

20 Métodos para preparar compuestos de la invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos inmunomoduladores de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden ser utilizados de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados por procedimientos tal como en los siguientes esquemas de reacción:

Esquema de Reacción 1

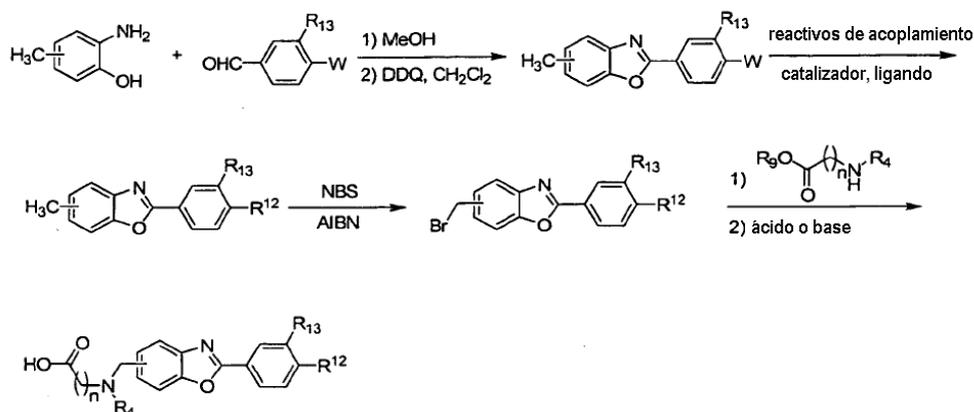


30 en donde n, R₄, R₉, R₁₂ y R₁₃ son tal como se define en el Resumen de la Invención y W es un halógeno, trifluorometanosulfonato, o similares. La reacción procede inicialmente en la presencia de un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio, cianuro de paladio, acetilacetato de paladio, dicloruro bis(benzonitrilo) de paladio, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio, y similares) y un ligando (por ejemplo ligandos de fósforo, tales como trifenil fosfina, tri-t-butil fosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, dicitclohexilfosfinobifenilo, y similares)

35 en un solvente (por ejemplo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformida, N-metilpirrolidinona, y similares) a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 °C y puede tomar hasta aproximadamente 48 horas en completarse. La reacción de bromación se lleva a cabo en la presencia de un agente de bromación (por ejemplo, N-bromosuccinimida, bromo, y similares) y un iniciador de radicales (por ejemplo, 2,2'-azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoilo, y similares). La aminación con ésteres amino carboxílicos procede

40 en la presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, y similares). La hidrólisis subsecuente de los ésteres procede en la presencia de un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, y similares) o una base (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y similares).

Esquema de Reacción 2

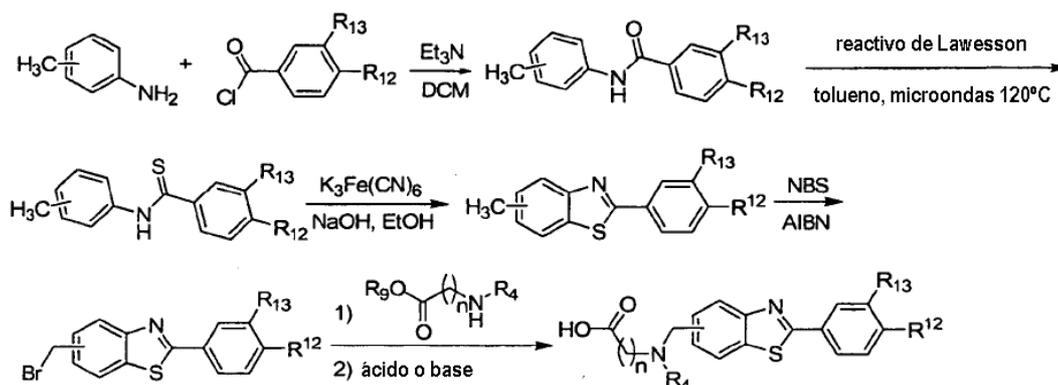


5 en donde n, R₄, R₉, R₁₂ y R₁₃ son tal como se define en el Resumen de la Invención y W es un halógeno, trifluorometanosulfonato, o similares. El núcleo benzoxazol se forma por la reacción de condensación entre un amino fenol apropiado y un aldehído seguido por una ciclización oxidativa. La reacción de acoplamiento procede en la presencia de un catalizador (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio, cianuro de paladio, acetilacetato de paladio, dicloruro bis(benzonitrilo) de paladio, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio, y similares) y un ligando (por ejemplo, ligandos de fósforo, tales como trifenil fosfina, tri-t-butil fosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, dicitclohexilfosfinobifenilo, y similares) en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N-metilpiridinona, y similares) a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 °C y puede tomar hasta aproximadamente 48 horas en completarse. Transformaciones similares como en el Esquema de Reacción 1 dan compuestos finales de la Fórmula I.

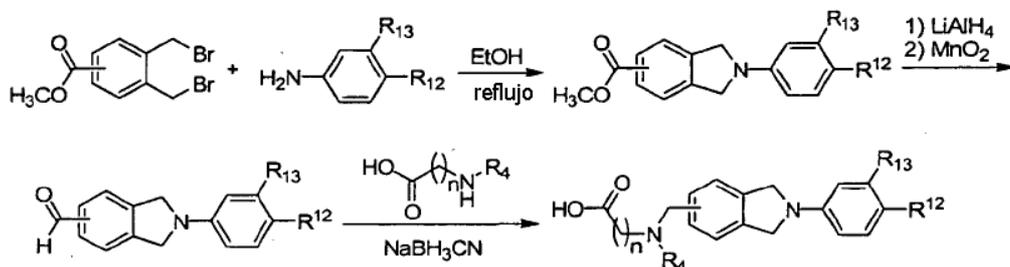
10

Algunos compuestos de la invención pueden ser preparados por procedimientos tal como en los siguientes esquemas de reacción

Esquema de Reacción 3



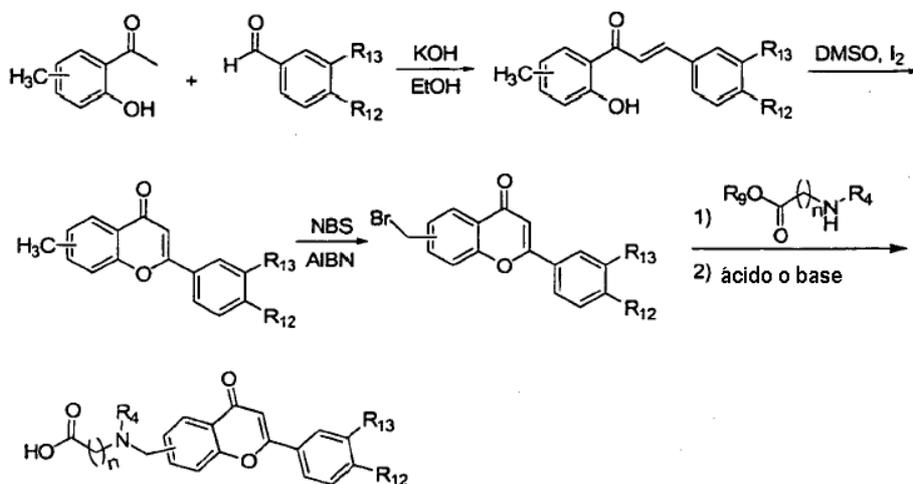
Esquema de Reacción 4



Esquema de Reacción 5



Esquema de Reacción 6



en donde n , R_4 , R_9 , R_{12} y R_{13} son como se definen en el Resumen de la Invención.

Procesos adicionales para preparar compuestos de la invención:

- 5 Un compuesto de la invención puede ser preparado tal como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o intermediarios.

- 5 Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de las correspondientes formas de sal de adición básica o sal de adición ácida, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la invención en una forma de sal de adición ácida se puede convertir en la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición básica puede ser convertido en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- 10 Los compuestos de la invención en forma no oxidada pueden ser preparadas a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.
- 15 Derivados de profármacos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por métodos conocidos por las personas experimentadas en la técnica (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).
- 20 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden ser preparados por medios conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación pueden ser encontradas en T W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 25 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparadas convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, tal como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados convenientemente por recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.
- 30 Los compuestos de la invención pueden ser preparados como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Mientras que la resolución de enantiómeros pueda llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden ser separados fácilmente tomando ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros pueden ser separados por cromatografía, o preferiblemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro es entonces recuperado, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no resultaría en racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de la su mezcla racémica puede ser encontrada en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- 35 En resumen, los compuestos de la Fórmula I pueden hacerse por un proceso, que involucra:
- (a) esquemas de reacción 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- 40 (c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- 45 (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) convertir opcionalmente un compuesto no derivado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivada.
- 50 En el caso en que la producción de los materiales de partida no es descrita particularmente, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en los Ejemplos de aquí en adelante.

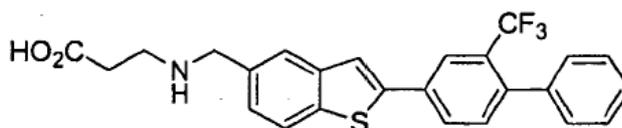
Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son sólo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos de pueden ser utilizados de manera similar.

EJEMPLOS

- 5 Los siguientes ejemplos proveen descripciones detalladas de la preparación de los compuestos representativos y son ofrecidos para ilustrar, pero no para limitar la presente invención.

Ejemplo 1

Ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil}-amino}-propiónico



- 10 A una solución de 5-metilbenzo[b]tiofeno (1.0 g, 6.75 mmol) en éter anhidro (17 mL) a -78°C es agregado n-BuLi (5.1 mL de una solución 1.52 M en hexanos, 7.75 mmol). El matraz de reacción es movido entonces a un baño a 0°C y agitado durante 2.5 horas. La mezcla se enfría de nuevo a -78 °C, y el borato de trimetilo (1,51 ml, 13,5 mmol) se agrega limpio. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche y, entonces se trata con HCl 2 N (10 mL). Después de 2 horas, la mezcla se extrae con éter (5 x), y la solución orgánica combinada se seca (MgSO₄) y se concentra. El producto crudo, ácido 5-metilbenzo[b]-tiofenilbórico, es utilizado sin purificación adicional.

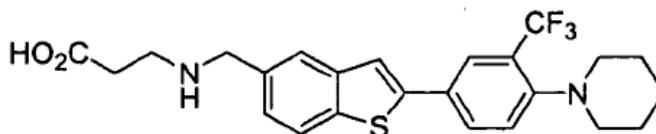
- 15 A una solución de ácido 5-metilbenzo[b]tiofenilbórico (0.84 g, 4.4 mmol) en etanol (2 mL) y tolueno (8 mL) se agrega 2-cloro-5-bromobencenotrifluoruro (1.14 g, 4.4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.254 g, 0.22 mmol), seguido por la adición de una solución de carbonato de sodio (1.86 g, 17.6 mmol) en agua (8 mL). La mezcla es agitada vigorosamente a 80 °C durante 4 horas, y entonces filtrada a través de una almohadilla de Celita, la cual es enjuagada con hexanos. El filtrado es concentrado y purificado por cromatografía de columna (hexanos al 100%) para dar 1.15 g (80%) de 2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-metilbenzo[b]tiofeno como un sólido blanco.

- 20 A una solución de 2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-5-metilbenzo[b]-tiofeno (0.746 g, 2.28 mmol) en tetracloruro de carbono (23 mL) se agrega N-bromosucinimida (0.447 g, 2.51 mmol) y 2, 2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 0.075 g, 0.46 mmol). La mezcla es agitada a 90 °C durante la noche, y entonces concentrada. El residuo es pasado a través de una almohadilla de sílica gel, la cual es enjuagada adicionalmente con hexanos. La solución orgánica combinada es concentrada in vacuo. El producto crudo resultante, 5-bromometil-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)benzo[b]tiofeno, se disuelve en DMF (2 mL) y se añadió a una suspensión preagitada de clorhidrato de *t*-butil éster de β-alanina (0.828 g, 4.56 mmol) e hidruro de sodio (0.365 g, dispersión a 60% en aceite mineral, 9.12 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, detenida con agua (1 mL) y concentrada in vacuo. El residuo resultante es purificado por cromatografía de columna (EtOAc al 50% a 70%/hexanos) para proporcionar 0.79 g (73%) de *t*-butil éster del ácido 3-{{2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)benzo[b]tiofeno-5-ilmetil}amino}propiónico como un sólido amarillo.

- 25 A una solución del cloruro anterior (0.79 g, 1.68 mmol) en THF (20 mL) se agrega ácido bórico de fenilo (0.41 g, 3.36 mmol), fluoruro de potasio (0.39 g, 6.72 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (59 mg, 0.17 mmol) y acetato de paladio (II) (19 mg, 0.084 mmol). La mezcla es agitada a 60 °C bajo atmósfera de argón durante 24 horas. Después de la concentración, el residuo es purificado por cromatografía de columna (EtOAc al 50% a 70%/hexanos) para proporcionar *t*-butil éster del ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzo[b]tiofen-5-ilmetil}amino}propiónico. El éster es hidrolizado en TFA-CH₂Cl₂ (1:2 v%, 20 mL). El producto crudo es purificado por la LCMS preparativa para proporcionar 0.55 g (67%) de ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzo[b]tiofen-5-ilmetil}amino}propiónico, el cual se convierte en la sal de HCl correspondiente: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.94 (dd, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.42-7.30 (m, 5 H), 7.29-7.21 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.25 (t, 2 H), 2.70 (t, 2 H); MS (ES) 456.1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

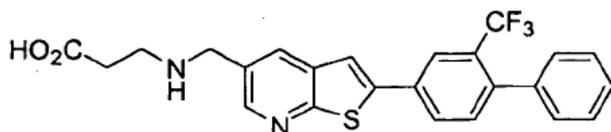
Ácido 3-{{2-(4-Piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil}-amino}-propiónico



Se agregan piperidina (30 mL, 2.0 mmol), Pd2dba3 (2.7 mg, 0.003 mmol), *t*-butóxido de potasio (59 mg, 0.53 mmol) y sal de HCl de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno (2.6 mg, 0.006 mmol) secuencialmente a una solución de *tert*-butil éster del ácido 3-[[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[*b*]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico (72 mg, 0.15 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 mL). La mezcla es irradiada en un microondas a 100 °C durante 1 hora. La reacción es detenida con agua y la mezcla es concentrada in vacuo. El residuo es disuelto en THF y NaOH acuoso 2N (4 mL, 1:1 v/v), y agitado a 60 °C durante 3 horas. Se concentra y se purifica con LCMS preparativa para proporcionar 20 mg del ácido 3-[[2-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzo[*b*]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, el cual se convierte en sal de HCl: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15-8.00 (m, 4 H), 7.87 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.03 (t, 4 H), 2.89 (t, 2 H), 1.90-1.80 (m, 4 H), 1.75-1.65 (m, 2 H); MS (ES) 463.4 (M+H+).

Ejemplo 3

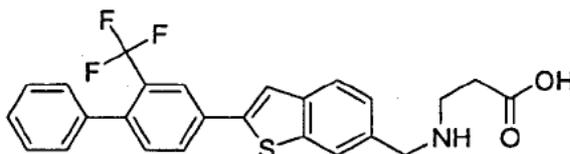
Ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-tieno[2,3-*b*]piridin-5-ilmetil]-amino]-propiónico



A una solución de 2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-tieno[2,3-*b*]pyridine-5-carbaldehído (32 mg, 0.083 mmol) en MeOH (2 mL) se agrega sal de HCL de β-alanina HCl (37 mg, 0.42 mmol) y trietilamina (23 uL, 0.16 mmol). La mezcla es agitada a 50 °C durante 20 minutos. Se agrega borohidruro de sodio (30 mg, 0.8 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 10 minutos. La mezcla es purificada con LCMS preparativa para dar 22 mg de ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-tieno[2,3-*b*]piridin-5-ilmetil]-amino]-propiónico, el cual se convierte en sal de HCl: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.40-7.34 (m, 3 H), 7.30-7.24 (m, 2 H); MS (ES) 457.1 (M+H+).

Ejemplo 4

Ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifen-4-il)-benzo[*b*]tiofen-6-ilmetil]-amino]-propiónico



Se agrega bromoacetaldehído dimetil acetal (1.6 mL, 0.01 mol) gota a gota a una mezcla de *m*-metilbencenotiol (1.5 mL, 0.01 mol) y K₂CO₃ (1.66mg, 0.01 mol) en acetona 20 mL a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas y entonces se filtra. El sólido se lava con acetona, y el filtrado y los lavados combinados se concentran in vacuo. El residuo se diluye con agua y se extrae con éter. La capa de éter se lava con KOH 0.5 M, agua, y salmuera, se seca, se filtra y se concentra in vacuo para dar 2 g de aceite amarillo.

Una solución del aceite amarillo anterior en CH₂Cl₂ (20 ml) se agrega gota a gota a una solución de BF₃ en éter (0.7 ml, 0.005 mol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas, se trata con solución de NaHCO₃ acuosa y se agita hasta que ambas fases son claras. La capa de CH₂Cl₂ se separa, se seca, se filtra y se concentra in vacuo para dar 0.45 g de una mezcla aproximadamente 1:3 de 4- y 6-metil benzo[*b*]tiofeno como aceite marrón oscuro. Isómero principal ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.43 (s, 3 H).

A una solución de 6-metil-benzo[*b*]tiofeno (0.16 g, 0.001 mol) en 10 mL de THF anhidro a -60 °C se agrega *n*-BuLi (0.8 mL, 0.0012 mol) gota a gota a través de jeringa. Después de agitar durante 30 minutos se agrega borato de triisopropilo (0.3 ml, 0.0012 moles) gota a gota. La mezcla de reacción se deja calentar a 0 °C y entonces se sometió

a partición entre HCl 1.0 N y EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca, se filtra y se concentra para producir un sólido blanco que es triturado a partir de éter/hexano. La filtración provee 0.17 g de ácido 6-metil-benzo[b]tiofeno-2-borónico como un sólido blanco. MS m/z 193 $[M+1]^+$.

5 A una suspensión de ácido 6-metil-benzo[b]tiofeno-2-borónico (0.19 g, 0.001 mol) en 10 mL de benceno se agrega 4-bromo-2-trifluorometil-bifenil (0.3 g, 0.001 mol). El matraz de reacción se cubre con lámina de aluminio para mantener la luz fuera. A esto se agregan 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina-paladio(0) seguido por 1 mL de solución de carbonato de sodio 2.0 N. La mezcla bifásica se calienta a 85 °C durante 3 horas con agitación vigorosa. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agregan 10 mL de solución de salmuera. La capa orgánica se separa, se seca y se concentra in vacuo para proporcionar 0.2 g de 6-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno.

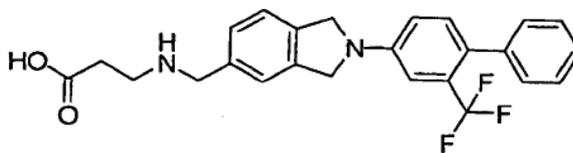
10 El producto anterior (0.2 g, 0.54 mmol) se disuelve en 10 mL de CCl_4 , seguido por la adición de NBS (86 mg, 0.54 mmol) y peróxido de benzoilo (24 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar y eliminar el solvente, el residuo es colocado en columna (hexano:EtOAc 95:5). Después de la columna, se obtienen 180 mg de 6-bromometil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno.

15 A una solución de 6-bromometil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno (180mg, 0.4 mmol) en 5 mL DMSO, se agrega Ag_2CO_3 (330mg, 1.2 mmol). La suspensión es calentada a 100 °C durante 3 horas. Después de la manipulación, la capa orgánica es secada y concentrada. El residuo se aplica en columna (hexano: EtOAc 9:1) para proporcionar 100 mg de 2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno-6-carbaldehído como un sólido blancuzco. MS m/z 383 $[M+1]^+$.

20 A una solución de 2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno-6-carbaldehído (23 mg, 0.05 mmol) en MeOH 3 mL, se agregan β -alanina (8.7mg, 0.1 mmol) y cantidad catalítica Et_3N . La suspensión es calentada a 50°C durante 0.5 horas, seguido por la adición de 2 mg de $NaBH_4$. Después de Pre-LC-MS, se obtienen 10 mg ácido de 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ilmetil}-amino}-propiónico como un sólido blanco. MS m/z 456 $[M+1]^+$. 1H RMN ($MeODd_4$): δ 8.22 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.52 (t, 2H).

25 Ejemplo 5

Ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-amino}-propiónico



30 Se disuelven metil éster del ácido 3,4-Bis-bromometil-benzoico (0.32 g, 0.001 mol) y 4-bromo-3-trifluorometil-fenilamina (0.72 mL, 0.003 mol) en 30 mL de EtOH anhidro. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de filtrar, se obtiene un producto sólido de color blanco. MS m/z 400 $[M+1]^+$.

35 Se disuelve metil éster del ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (0.2 g, 0.0005 mol) en 20 mL de tolueno anhidro, seguido por la adición de 40 mg de tetrakis(trifenilfosfina-paladio(0). Después de burbujear N_2 a través de la solución durante 3 minutos, se añade tributil-fenil-estannano (0.22 g, 0.0006 moles) a la solución. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de la columna (hexano: EtOAc 9:1), se obtiene un producto sólido de color blanco (0,18 g). Después de burbujear N_2 a través de la solución durante 3 minutos, se agrega tributil-fenil-estannano (0.22 g, 0.0006 moles) a la solución. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de columna (hexano: EtOAc 9:1), se obtiene un producto sólido de color blanco (0.18 g). MS m/z 398 $[M+1]^+$.

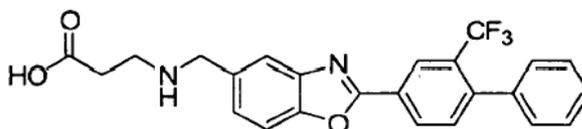
40 Se disuelve metil éster del ácido 2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (0.18 g, 0.0005 mol) en 10 mL de THF anhidro, seguido por 1.5 mL de LAH (0.0015 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se detiene con solución de NaOH al 5%. Después de la manipulación, la capa orgánica se seca bajo vacío y el residuo se disuelve en 50 mL de $CHCl_3$, seguido por la adición de 500 mg de MnO_2 . La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y seguido de filtración. La solución orgánica se seca y se aplica a la columna (4:1 hexano:EtOAc). Después de la columna, se obtiene un producto sólido de color blanco (40mg). MS m/z 368 $[M+1]^+$.

A una solución de 2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbaldehído (19 mg, 0.05 mmol) en MeOH 3 mL, se agregan β -alanina (8.7mg, 0.1 mmol) y Et_3N en una cantidad catalítica. La suspensión se calienta a 50 °C durante 0.5 horas, seguido por la adición de 2 mg de $NaBH_4$. Después de la pre-LC-MS, se obtienen 8 mg de ácido

3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino]-propiónico como un sólido blanco. MS m/z 441[M+1]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.08-7.26 (m, 9H), 6.80 (brs, 2H), 4.53 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.16 (t, 2H).

Ejemplo 6

5 Ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-il-metil]-amino]-propiónico



10 Una solución de 2-amino-4-metilfenol (1 eq) y 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído (1 eq) en metanol (0.1 M) se calienta a 50°C durante 30 minutos. Después de la concentración, el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (0.1 M) y se trató con DDQ (1.05 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto deseado se purifica por cromatografía de columna (EtOAc al 5%/hexano) para dar un sólido blanco. MS: (ES+): 312.0 (M+1)⁺.

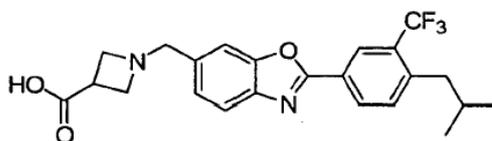
15 Una mezcla de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-benzooxazol (1 eq), ácido fenil borónico (1.5 eq), Pd(OAc)₂ (0.03 eq), ligando de fosfina (0.06 eq) y KF (3 eq) en THF seco (0.5 M) se calienta a 100°C en microondas durante 30 minutos. La mezcla resultante se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía de columna (EtOAc al 5% en hexano) para dar el producto deseado como un sólido blanco. MS: (ES+): 354.1 (M+1)⁺.

20 Una mezcla de 5-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol (1 eq), NBS (1 eq) y AIBN (0.1 eq) en CCl₄ (0.1 M) es sometida a reflujo durante 5 horas. Después de la concentración, el producto deseado es purificado por cromatografía de columna (EtOAc al 10% /hexano). MS: (ES+): 432.0 (M+1)⁺.

25 A una solución de clorhidrato de metil éster de β-alanina (2 eq) en DMF seco (0.5 M) se agrega NaH (3.5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agrega una solución de 5-bromometil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol (1 eq) en DMF seco (1 M). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. La solución orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se disuelve en MeOH (0.2 M) y se trata con una solución de LiOH 2 N (3 eq) durante 10 horas. El compuesto final se purifica por LCMS preparativa para dar el ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino]-propiónico; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2.74 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 3.30 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.78 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). MS: (ES+): 441.3 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 7

Ácido 1-[2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico



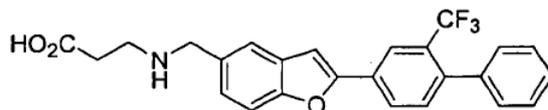
35 Una mezcla de [2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-il]-metanol (1 eq) y Pd(PBu^t)₂ (0.05 eq) se trata con bromuro de isobutil zinc en THF (0,5 M, 3 eq). La mezcla resultante se calienta a 100°C en microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con HCl acuoso (5%) y se extrae con EtOAc. La solución orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 30% en hexano) para dar el intermediario deseado [2-(4-isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-il]-metanol. MS: (ES+): 350.1 (M+1)⁺.

40 A una solución de [2-(4-isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-il]-metanol (1 eq) en dioxano (0.2 M) se trata con MnO₂ (10 eq). La mezcla resultante se somete a reflujo durante 20 minutos y se filtra a través de celita. Después de la concentración, el residuo se redisuelve en MeOH (0.2 M) y se agrega ácido azetidín-3-carboxílico (2 eq) y Et₃N (1.8 eq). La mezcla resultante se calienta a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega NaBH₃CN (3 eq) en porciones. El compuesto final es purificado por LCMS preparativa. ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.34 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: (ES⁺): 433.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 8

5 Ácido 3- {[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico



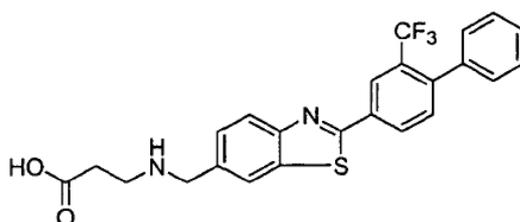
10 A una solución de 4-hidroxi-3-yodobenzaldehído (1 eq) y 1-cloro-4-etinil-2-trifluorometilbenceno (1 eq) en DMF (0.2 M) se agrega yoduro de cobre(I) (0.1 eq), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.1 eq) y diisopropiletilamina (3 eq). La mezcla es irradiada con microondas a 80°C durante 10 minutos. El producto, 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-carbaldehído, es purificado con cromatografía de columna.

15 A una solución de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-carbaldehído (1 eq) en CH₃OH (0.2 M) se agrega *t*-butil éster β-alanina (2.5 eq) y trietilamina (2 eq). La mezcla se agita a 50°C durante 30 minutos. Se agrega entonces borohidruro de sodio (5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 10 minutos. El producto, *tert*-butil éster del ácido 3- {[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico, es purificado con cromatografía de columna.

20 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 3- {[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico (1 eq) y ácido bórico de fenilo (1.5 eq) en THF (0.5 M) se agrega acetato de paladio(II) (0.1 eq), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0.2 eq) y fluoruro de potasio (4.0 eq). La mezcla se irradia con microondas a 120°C durante 45 minutos. El producto, *tert*-butil éster del ácido 3- {[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico, se purifica con cromatografía de columna. El éster se hidroliza con TFA en CH₂Cl₂ (1:2, v/v) a temperatura ambiente. Es purificado con LCMS preparativa para proporcionar ácido 3- {[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzofuran-5-ilmetil]-amino}-propiónico, que es convertido en sal de HCl: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.55-7.30 (m, 8 H), 4.36 (s, 2 H), 3.32 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H); MS (ES) 440.2 (M+H⁺).

25 Ejemplo 9

Ácido 3- {[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino}-propiónico



30 A una solución de *p*-toluidina (0.44 g, 4.1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ (preenfriado a 0°C) se agregan Et₃N (1.14 ml, 2 eq.) y cloruro de 4-cloro-3-trifluorometil-benzoilo (1 g, 4.1 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se continúa agitando a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se diluye con 50 ml de CH₂Cl₂, se lava con solución de HCl 1N, y salmuera. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/Hexanos, 2:3) para dar 1.25 g (97%) de 4-cloro-*N-p*-toluil-3-trifluorometil-benzamida.

35 4-cloro-*N-p*-toluil-3-trifluorometil-benzamida (1.0 g, 3.19 mmol), reactivos de Lawesson (774 mg, 0.6 eq.) y tolueno (2.5 mL) es mezclado en un vial de microondas. La mezcla se calienta a 120°C durante 1000 segundos usando irradiación de microondas. La mezcla se convierte en una solución clara. Se agrega éter (50 ml) para diluir la mezcla de reacción. La solución se lava entonces con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. La mezcla es purificada por cromatografía de columna (EtOAc/Hexanos=5/95) para proporcionar 970 mg (92%) de 4-cloro-*N-p*-toluil-3-trifluorometil-tiobenzamida como un sólido amarillo.

40 K₃Fe(CN)₆ en solución acuosa 2 M (4 mL, 8 mmol) (precalentada a 90°C) se agrega gota a gota a una suspensión de 4-cloro-*N-p*-toluil-3-trifluorometil-tiobenzamida (660 mg, 2 mmol) en NaOH 2M (9 ml) y EtOH (3 ml). La mezcla

se calienta a 90°C durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. La mezcla se purificó por el sistema de la ISCO (EtOAc/Hexanis: 20 minutos de recorrido de 0 a 100% de EtOAc). Se aísla el 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-6-metilbenzotiazol (170 mg, 26%), así como 380 mg del material de partida.

5 Un vial de microondas es cargado con 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-6-metilbenzotiazol (170 mg, 0.519 mmol), ácido fenilborónico (95 mg, 1.5 eq.), KF (90 mg, 3 eq.), Pd(OAc)₂ (6 mg, 5 mol %), (diciclohexilfosfino)bifenilo (18 mg, 10 mol %) y THF (0.5 mL). La mezcla se calienta a 120°C durante 30 minutos usando irradiación de microondas. La mezcla se filtra entonces a través de celita y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano, 5/95) para dar 120 mg (63%) de 6-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzotiazol.

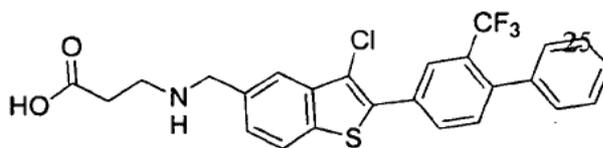
10 A una solución de 6-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzotiazol (120 mg, 0.325 mmol) en CCl₄ (3.5 ml) se agrega NBS (64 mg, 1.1 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos antes de agregar AIBN (5 mg, 0.1 eq.). La reacción se somete a reflujo durante la noche, se filtra a través de celita y se lava con CCl₄. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano= 9/95). El 6-Bromometil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzotiazol (105 mg, 72%) es aislado.

20 A una solución de clorhidrato de tert-butil éster de β-alanina (47 mg, 1.1 eq.) en DMF (2 ml) se agrega NaH (60% en aceite mineral) (28 mg, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de que se agregue una solución de 6-bromometil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)benzotiazol (105 mg, 0.234 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche, se diluye con EtOAc, se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. La cromatografía de columna (CH₂Cl₂/CH₃OH, 95/5) dio 31 mg (26%) de tert-butil éster del ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino]-propiónico.

25 Se disuelve tert-butil éster del ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino]-propiónico (31 mg, 0.0605 mmol) en TFA/CH₂Cl₂ (1/1) (1 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentra y se purifica por LC/MS preparativa en fase reversa para dar 10 mg de ácido 3-[[2-(2-trifluorometilbifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino]-propiónico: ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.18 (d, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H); MS (ES+) 457.0 (M+H+).

Ejemplo 10

30 Ácido 3-[[3-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno-5-ilmetil]-amino]-propiónico



35 A una solución de 5-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno (184 mg, 0.5 mmol) en CHCl₃ (2.5 mL) se agrega SO₂Cl₂ (44 mL, 1.1 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante la noche (aproximadamente 14 horas). Todo el solvente es eliminado bajo presión reducida. El residuo se extrae con CH₂Cl₂ (50 ml), se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra para dar un aceite. La mezcla se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano, gradiente) para dar 112 mg de 3-cloro-5-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno en un rendimiento del 56%.

40 A una solución de 3-cloro-5-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno (110 mg, 0.273 mmol) en CCl₄ (3 ml) se agrega NBS (49 mg, 1 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos antes de que se agregue AIBN (4.5 mg, 0.1 eq.). La reacción se calienta adicionalmente a reflujo durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celita y se lava con CCl₄. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/hexano, gradiente) para dar 50 mg de 5-bromometil-3-cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno en rendimiento del 38%.

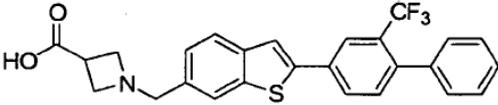
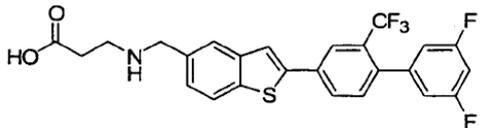
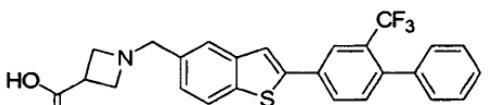
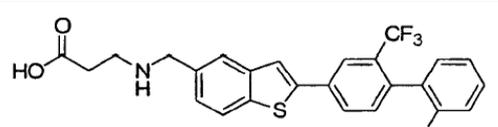
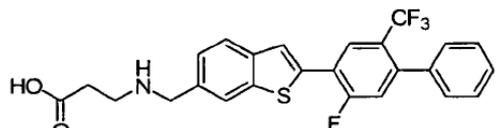
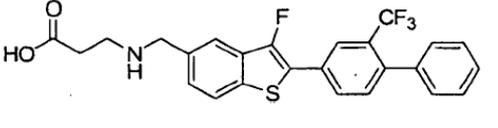
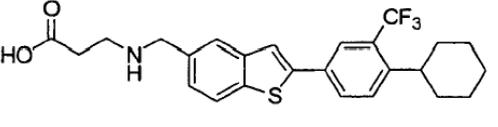
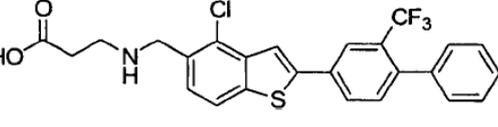
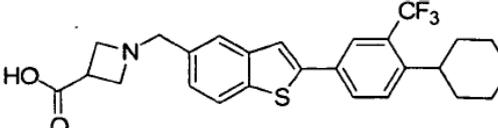
45 A una solución de 5-bromometil-3-cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno (50 mg, 0.104 mmol) en DMF (1 mL) se agregan clorhidrato de tert-butil éster de β-alanina (19 mg, 1 eq.) y K₂CO₃ (68 mg, 5 eq.). La mezcla se agita a 50°C durante la noche. La mezcla se diluye con EtOAc (40 mL), se lava con Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. La mezcla se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/hexano, gradiente) para dar 43 mg de tert butil éster del ácido 3-[[3-cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofeno-5-ilmetil]-amino]-propiónico en un rendimiento del 76%.

ES 2 467 160 T3

5 Se disuelve tert-butil éster del ácido 3-{{[3-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico (43 mg, 0.079 mmol) en TFA/CH₂Cl₂ (1/1) (1 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentra y se purifica por LC/MS preparativa en fase reversa para dar 23 mg de ácido 3-{{[3-cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico: ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1 H), 7.96-8.02 (m, 3 H), 7.54 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.35-7.37 (m, 3 H), 7.28-7.29 (m, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.26(m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), MS (ES+) 490.3 (M+H+).

Repitiendo el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores, usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la Fórmula tal como se identifican en la Tabla 1.

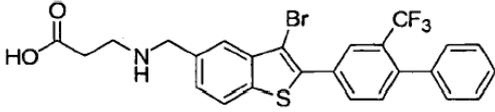
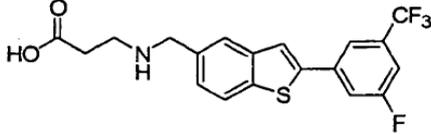
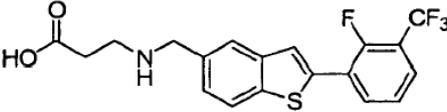
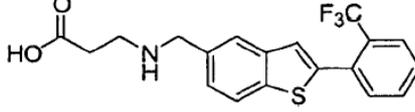
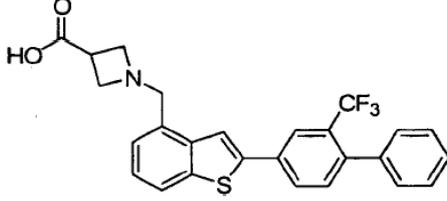
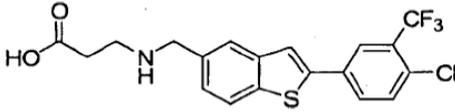
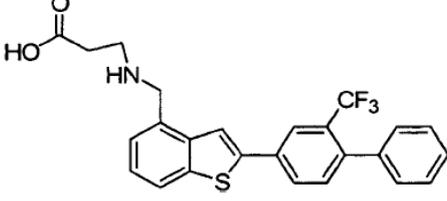
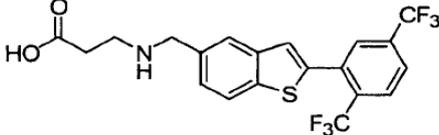
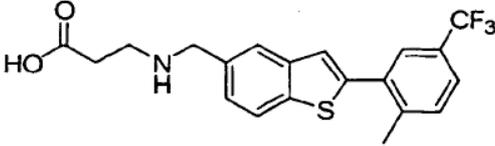
TABLA 1

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
1		468.2
2		492.1
3		468.1
4		474.1
5		474.1
6		474.1
7		462.2
8		490.1
9		474.2

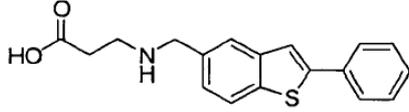
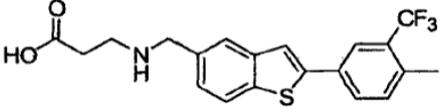
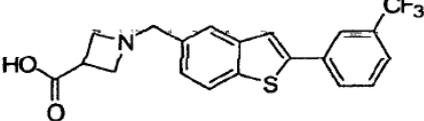
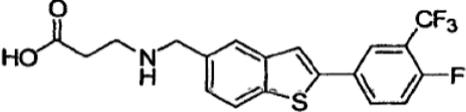
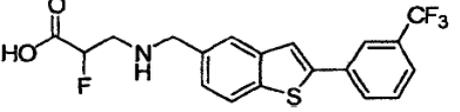
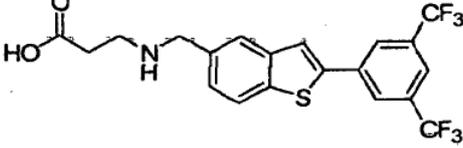
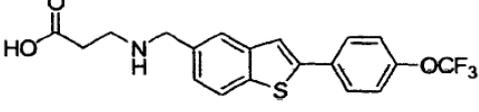
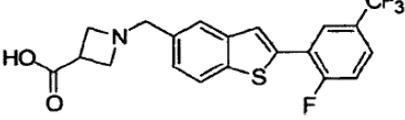
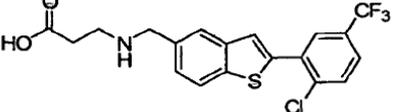
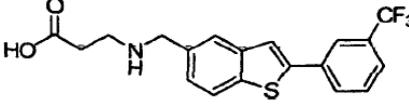
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
10		486.1
11		490.1
12		464.1
13		452.1
14		436.2
15		436.2
16		478.2
17		464.1
18		470.1
19		481.1

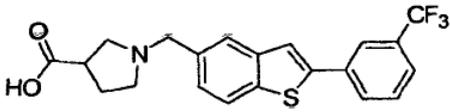
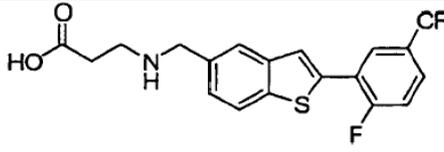
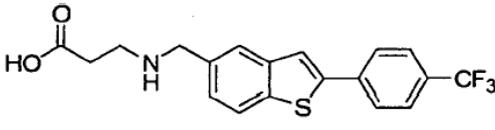
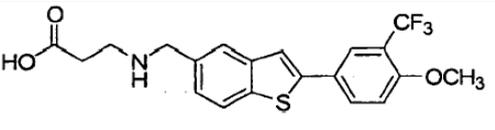
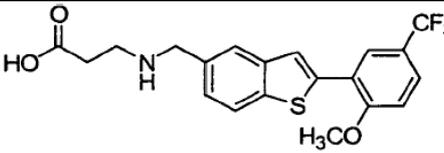
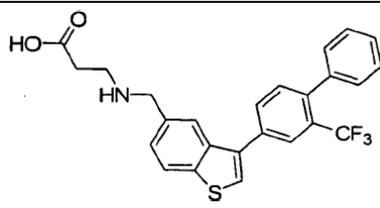
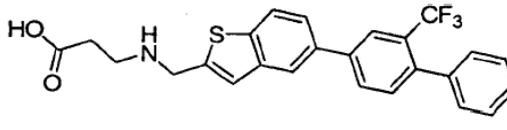
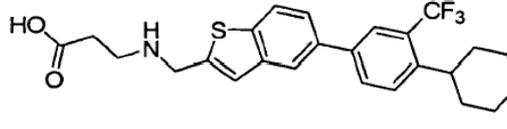
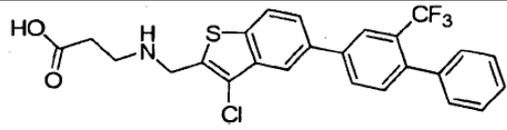
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
20		534.0
21		398.1
22		398.1
23		380.1
24		468.1
25		414.1
26		456.1
27		448.1
28		393.1

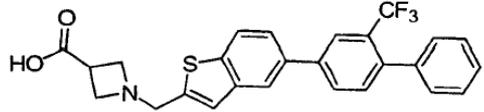
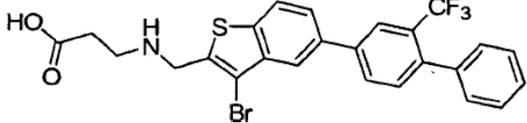
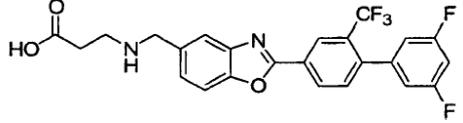
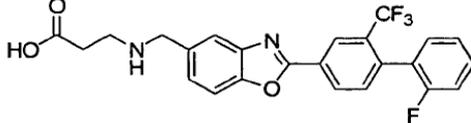
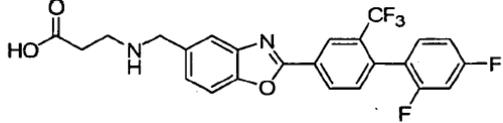
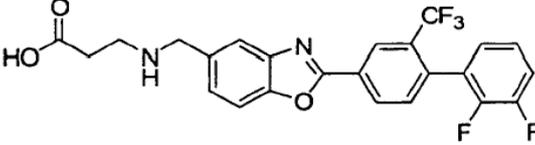
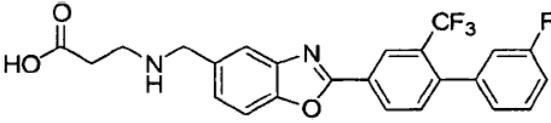
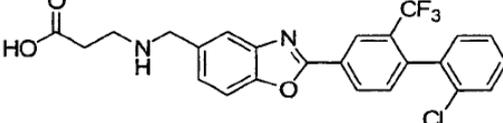
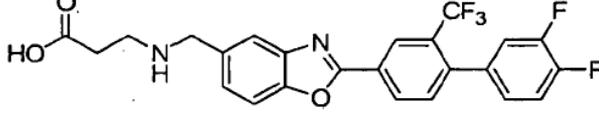
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
29		312.1
30		394.1
31		392.1
32		398.1
33		398.1
34		448.1
35		396.1
36		410.1
37		414.1
38		380.1

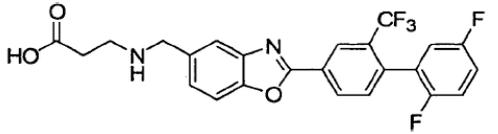
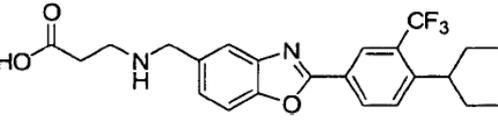
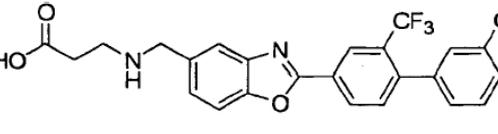
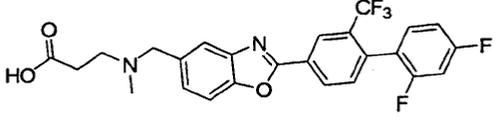
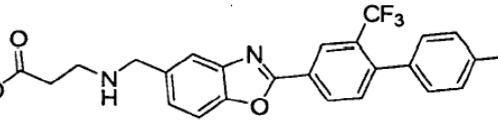
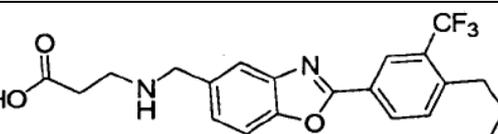
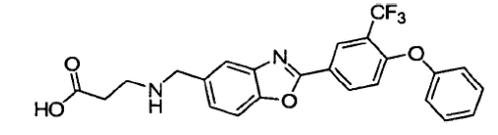
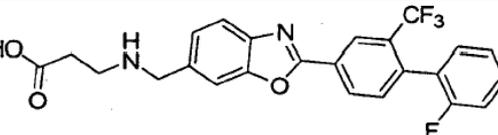
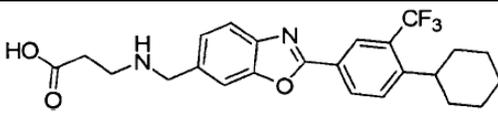
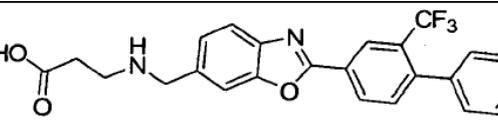
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
39		406.1
40		398.1
41		380.1
42		410.1
43		410.1
44		456.1
45		456.1
46		462.2
47		490.1

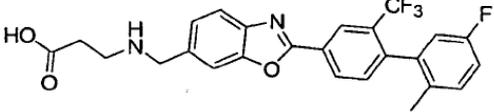
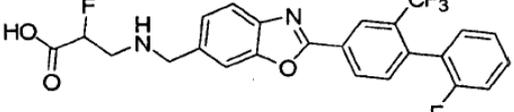
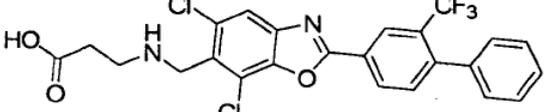
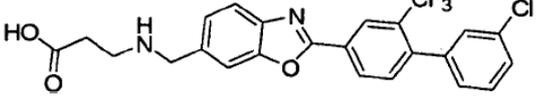
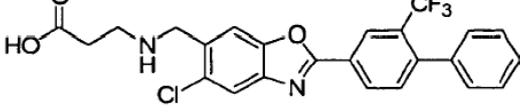
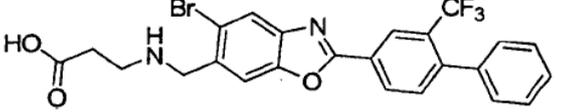
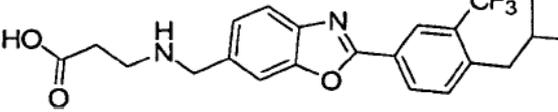
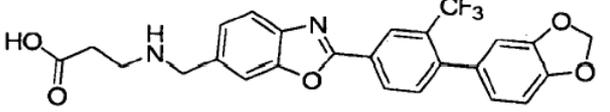
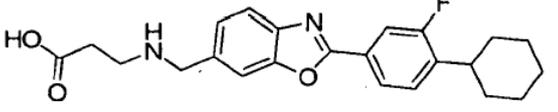
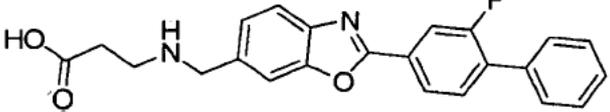
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
48		468.1
49		534.0
50		477.2
51		459.1
52		477.1
53		477.1
54		459.1
55		475.1
56		477.1

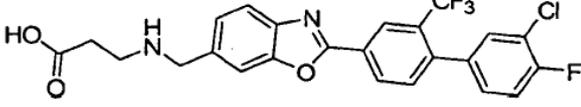
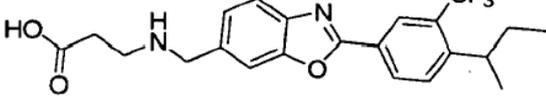
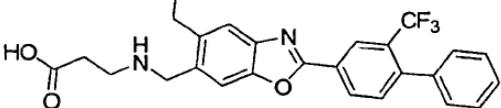
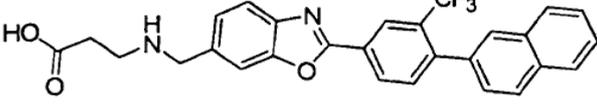
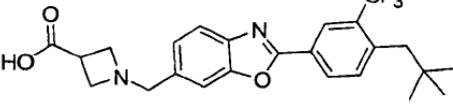
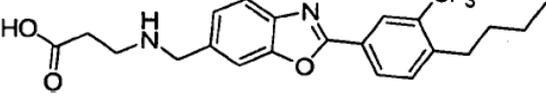
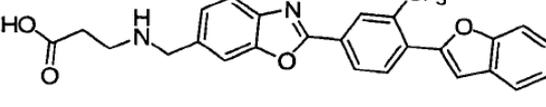
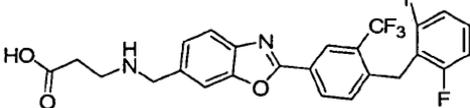
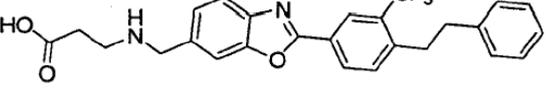
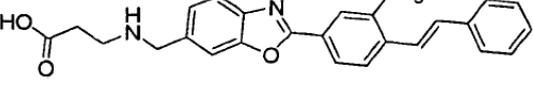
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
57		477.1
58		447.2
59		475.1
60		491.1
61		497.2
62		421.2
63		457.1
64		459.1
65		447.2
66		441.1

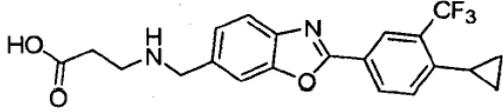
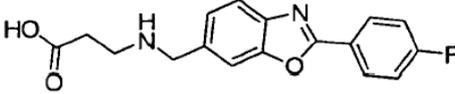
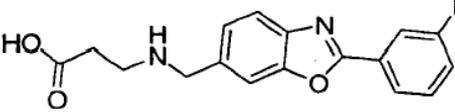
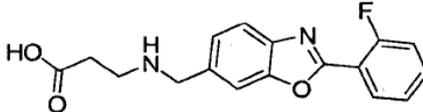
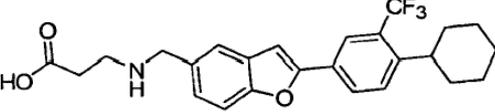
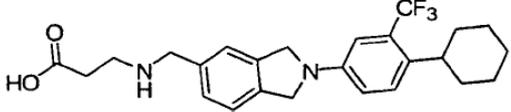
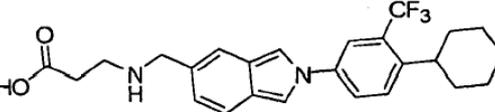
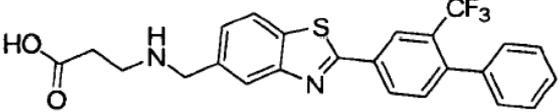
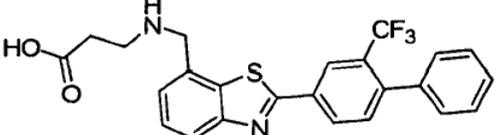
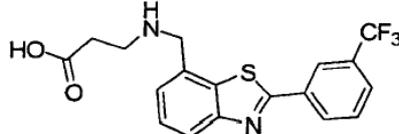
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
67		473.1
68		477.1
69		509.1
70		475.1
71		475.1
72		519.1
73		421.2
74		485.1
75		397.2
76		391.1

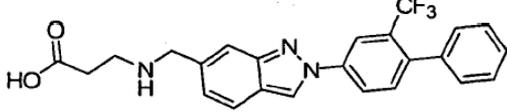
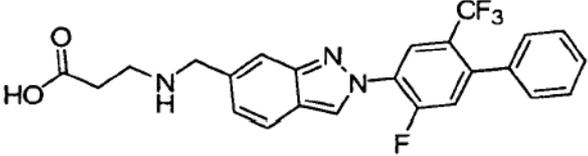
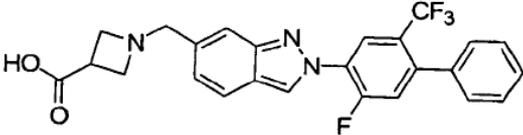
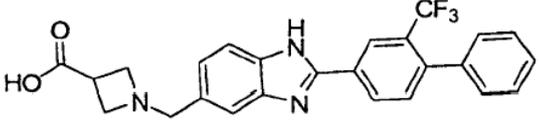
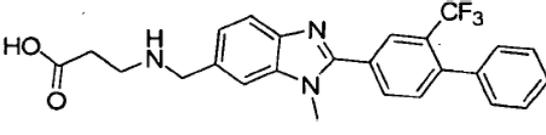
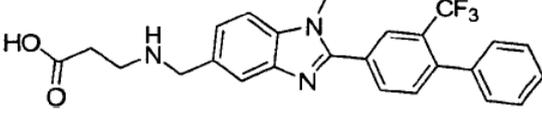
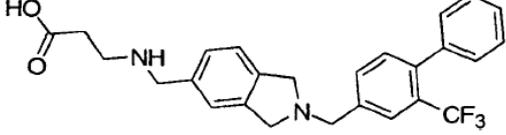
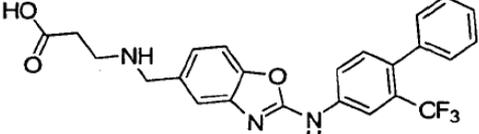
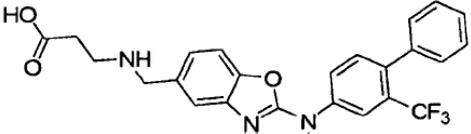
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
77		493.1
78		421.2
79		469.2
80		491.2
81		447.2
82		421.2
83		481.1
84		491.1
85		469.2
86		467.2

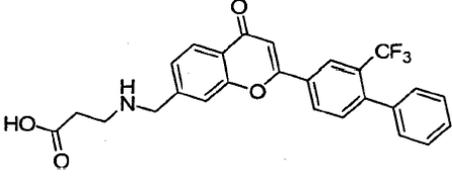
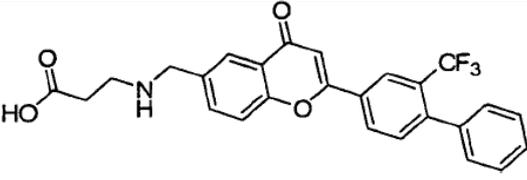
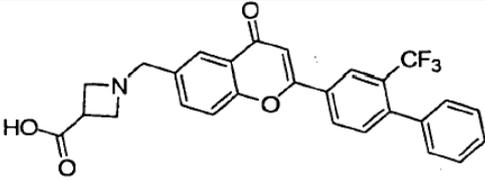
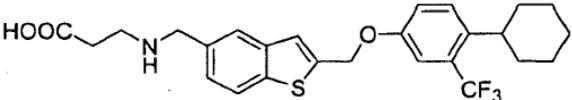
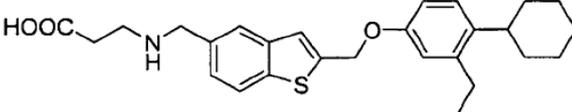
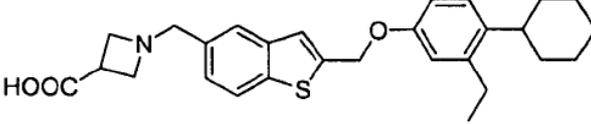
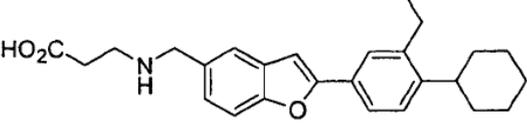
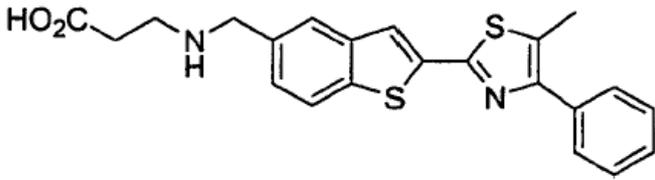
(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
97		405.1
98		315.1
99		315.1
100		315.1
101		446.2
102		447.2
103		445.2
104		457.1
105		457.1
106		381.1

(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
107		440.2
108		458.1
109		470.1
110		452.2
111		454.2
112		454.2
113		455.2
114		456.2
115		470.2

(continuación)

Compuesto	Estructura	Datos Físicos MS ES (M+1)
116		468.1
117		468.1
118		480.1
119		492.2
120		452.2
121		464.2
122		
123		

Ejemplo 11

Compuestos de fórmula I exhiben actividad biológica

A. In vitro: Ensayo de activación del GPCR por medición del enlazamiento de GTP [γ - 35 S] a membranas preparadas a partir de células CHO que expresan receptores EDG humanos.

- 5 Prueba de enlazamiento de EDG-1 (S1P1) GTP [γ - 35 S]: Membranas homogeneizadas son preparadas a partir de clones de células CHO que expresan establemente una etiqueta c-myc en el terminal N EDG-1 humana.

10 Las membranas homogeneizadas son preparadas a partir de clones de células CHO que expresan de manera estable una etiqueta c-myc en el terminal N de EDG-1 humana. Las células son cultivadas en suspensión en dos frascos rotatorios de 850 cm² durante tres o cuatro días antes de la recolección. Las células son centrifugadas, lavadas una vez con PBS frío, y resuspendidas en \leq 20 ml de Regulador A (HEPES 20 mM, pH 7.4, EDTA 10 mM, cóctel inhibidor de proteasa completo libre de EDTA [1 tableta/25 ml]). La suspensión de células es homogeneizada sobre hielo, utilizando un homogeneizador Polytron a 30000 rpm a tres intervalos de 15 segundos cada uno. El homogeneizado primero es centrifugado a 2000 rpm en un centrífugo de mesa de baja velocidad durante 10 minutos. El sobrenadante, después de pasar a través de un filtro de células, es entonces recentrifugado a 50,000 x g durante 25 minutos a 4°C. La pella es resuspendida en regulador B (glicerol al 15%, HEPES 20 mM, pH 7.4, EDTA 0.1 mM, cóctel inhibidor de proteasa completo libre de EDTA [1 tableta/10 ml]). La concentración de proteína de la preparación es determinada utilizando el kit de Ensayo de Proteína BCA (Pierce) utilizando BSA como estándar. Las membranas se ponen en alícuotas y se mantienen congeladas a -80°C

20 Las soluciones de los compuestos de prueba que varían desde 10 mM hasta 0.01 nM se preparan en DMSO. S1P se diluye en solución de BSA al 4% como controles positivos. La cantidad deseada de la preparación de membrana es diluida con regulador de ensayo enfriado con hielo (HEPES 20 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA libre de ácido graso al 0.1%, GDP 5 mM) y sometida exhaustivamente a vórtex. 2 μ l o menos del compuesto son distribuidos en cada pozo de una placa de ensayo de poliestireno de 96 pozos de fondo redondo, seguido por la adición de 100 μ l de membranas diluidas (3-10 mg/pozo) y se mantienen en hielo hasta la adición de GTP γ S caliente. Se diluye [35 S]-GTP γ S 1:1000 (v/v) con regulador de ensayo frío y se agregan 100 μ l en cada pozo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de las membranas sean recolectadas sobre una placa de filtro Perkin-Elmer Unifilter® GF/B-96 utilizando un Packard Filtermate Harvester. Después de varios lavados con regulador de lavado (HEPES 20 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM), y un enjuague con etanol al 95%, el filtro se seca en un horno a 37°C durante 30 minutos. Se agrega MicroScint-20 y se sella la placa para el recuento de centelleo sobre TopCount. Valores de EC₅₀ se obtienen ajustando las curvas de enlace de GTP [γ - 35 S] (datos sin procesar) con la herramienta de ajuste de curvas de respuesta a dosis de GraphPad Prism. Seis o doce concentraciones diferentes se utilizan para generar una curva de respuesta de concentración (utilizando tres puntos de datos por concentración).

35 Los ensayos de enlazamiento de EDG-3,-5,-6 y -8 GTP [γ - 35 S] se llevan a cabo de una manera comparable a los ensayos de enlazamiento de EDG-1 de GTP [γ - 35 S] utilizando membranas de células CHO que expresan establemente los receptores etiquetados o sin etiquetar con c-myc en terminal c. Para cada preparación de membrana, los experimentos de titulación son ejecutados primero con control de S1P para determinar la cantidad óptima de membranas a ser agregadas por pozo de ensayo. Los compuestos de la invención se probaron de acuerdo con el ensayo anterior y fueron observadas para exhibir la selectividad para el receptor de EDG-1. Por ejemplo, en el ensayo anterior el ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico (ejemplo 1) tiene un EC₅₀ de 0.6 nM y es al menos 1000 veces más selectivo para EDG-1 en comparación con uno o más de los otros receptores incluyendo EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8.

B. In vitro: Ensayo de flujo de calcio FLIPR

45 Los compuestos de la invención son probados para la actividad agonista sobre EDG-1, EDG-3, EDG-5, y EDG-6 con un ensayo de flujo de calcio FLIPR. Brevemente, las células CHO que expresan un receptor de EDG son mantenidas en medio F-12K (ATCC), que contiene FBS al 5%, con 500 ug/ml de G418. Antes del ensayo, las células son sembradas en placas en 384 placas de fondo claro negro a la densidad de 10,000 células/pozo/25 μ l en el medio de F-12K que contiene FBS al 1%. El segundo día, las células son lavadas tres veces (25 μ l/cada una) con regulador de lavado. Se agregan aproximadamente 25 ml de colorante a cada pozo y se incubaron durante 1 hora a 37°C y CO₂ al 5%. Las células son entonces lavadas cuatro veces con regulador de lavado (25 μ l/cada una). El flujo de calcio es ensayado después de la adición de 25 μ l de solución SEQ2871 para cada pozo de células. El mismo ensayo se realiza con células que expresan cada uno de los diferentes receptores de EDG. La titulación en el ensayo de flujo de calcio FLIPR es registrado durante un intervalo de 3 minutos, y es cuantificado como respuesta porcentual de altura de pico máximo con respecto a la activación de EDG-1.

55 C. In vivo: Ensayos de Selección para la medición de la caída de linfocitos en sangre y valoración del efecto del corazón

5 Medición de linfocitos circulantes: Los compuestos son disueltos en DMSO y diluidos hasta obtener una concentración final de DMSO al 4% (v/v, concentración final) y luego diluido adicionalmente en un volumen constante de Tween80 25%/H₂O, v/v. Tween80 25%/H₂O (200 µl), 4% DMSO, y FTY720 (10 µg) se incluyen como controles positivo y negativo, respectivamente. Se administra a los ratones (C57BL/6 machos, 6-10 semanas de edad) 250-300 mL de solución de compuesto por vía oral mediante sondas nasogástricas bajo anestesia corta con isoflurano.

10 Se recoge sangre del seno retro-orbital de 6 y 24 horas después de la administración del fármaco bajo anestesia corta con isoflurano. Se someten muestras de sangre entera a análisis de hematología. Los recuentos de linfocitos periféricos se determinan usando un analizador automatizado. Las subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica se tiñen por anticuerpos específicos conjugados con fluorocromo y se analizan utilizando un clasificador de células de activación fluorescente (FacsCalibur). Se utilizan dos ratones para evaluar la actividad de disminución de linfocitos de cada compuesto seleccionado. El resultado es una ED₅₀, el cual es definido como la dosis efectiva requerida que despliega el 50% de disminución de linfocitos en sangre. Los compuestos de la invención se probaron de acuerdo con el ensayo anterior y se encontraron preferiblemente exhibiendo un ED₅₀ de menos de 1mg/kg, más preferiblemente un ED₅₀ de menos de 0.5 mg/kg. Por ejemplo, el ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino}-propiónico (ejemplo 1) exhibe un ED₅₀ de 0.2 mg/kg.

20 Valoración del Efecto del corazón: Los efectos de los compuestos sobre la función cardíaca son monitoreados utilizando el sistema de selección de ECG Anony-MOUSE. Los electrocardiogramas son registrados en ratones conscientes (C57b1/6 machos, 6-10 semanas de edad) antes y después de la administración del compuesto. Señales del ECG son procesados y analizados utilizando el software de e-MOUSE. 90 mg de compuesto diluido aún más en agua 200 ml, 15% de DMSO se inyectan vía IP. Cuatro ratones se usan para evaluar el efecto del corazón de cada compuesto.

D: In vivo: Actividad antiangiogénica

25 Cámaras porosas que contienen (i) esfingosina-1-fosfato (5 µM/cámara) o (ii) VEGF humano (1 mg/cámara) en 0.5 ml de agar al 0.8% p/v (que contiene heparina 20 U/ml) se implantan por vía subcutánea en el flanco de los ratones. La S1P o VEGF inducen el crecimiento de tejido vascularizado alrededor de la cámara. Esta respuesta es dependiente de la dosis y puede cuantificarse mediante la medición del peso y el contenido de sangre del tejido. Los ratones se tratan una vez al día por vía oral o por vía intravenosa con un compuesto de fórmula I a partir de 4-6 horas antes de la implantación de las cámaras y continuando durante 4 días. Los animales se sacrifican para la medición de los tejidos vascularizados 24 horas después de la última dosis. Se determina el peso y el contenido de sangre de los tejidos vascularizados alrededor de la cámara. Los animales tratados con un compuesto de fórmula I muestran un peso reducido y/o contenido de sangre de los tejidos vascularizados en comparación con los animales tratados con el vehículo solamente. Los compuestos de Fórmula I son antiangiogénicos cuando se administran a una dosis de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3 mg/kg.

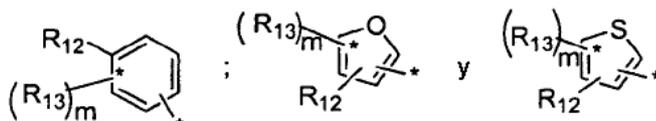
35 E: In vitro: Actividad antitumoral

40 Se utiliza una línea de célula de cáncer de mama de ratón aislado originalmente de carcinomas mamarios, por ejemplo, JygMC(A). El número de células es ajustado a 5×10^5 para cultivos en un medio fresco antes del procedimiento. Las células se incuban con medio fresco que contiene 2.5 mM de timidina sin FCS durante 12 horas y entonces se lavan dos veces con PBS, seguido por la adición de medio fresco con FCS al 10% y se incuban adicionalmente durante otras 12 horas. Después de esto las células se incuban con medio fresco que contiene 2.5 mM de timidina sin FCS durante 12 horas. Para liberar las células del bloque, las células se lavan dos veces con PBS y son sembradas en medio fresco con 10% de FCS. Después de la sincronización, las células son incubadas con o sin diversas concentraciones de un compuesto de la fórmula I durante 3, 6, 9, 12, 18 o 24 horas. Las células son cosechadas después del tratamiento con EDTA al 0.2%, fijadas con solución de etanol helado al 70%, hidrolizadas con 250 mg de ARNasa A (tipo 1-A: Sigma Chem. Co.) a 37°C durante 30 minutos y teñidas con yoduro de propidio a 10 mg/ml durante 20 minutos. Después del período de incubación, el número de células es determinada tanto por el recuento de células en un contador Coulter y por el ensayo colorimétrico SRB. Bajo estas condiciones los compuestos de la fórmula I inhiben la proliferación de las células tumorales a concentraciones que varían desde 10^{-12} hasta 10^{-6} M.

o ácido 3-[[6-Metoxi-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico; o ácido 1-[2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-pirrolidin-3-carboxílico.

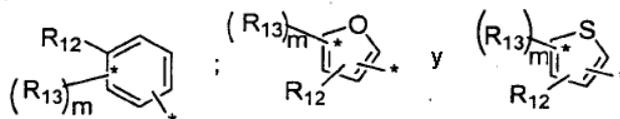
2. El compuesto de la reivindicación 1 en la cual R_1 es fenilo, naftilo o tienilo opcionalmente sustituido por C_{6-10} arilo C_{0-4} alquilo, C_{2-9} heteroarilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} heterocicloalquilo C_{0-4} alquilo o C_{1-6} alquilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_1 puede ser opcionalmente sustituido por uno a cinco radicales escogidos de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo sustituido por halo y C_{1-6} alcoxi sustituido por halo; y cualquier grupo alquilo de R_1 opcionalmente puede tener un metileno sustituido por un átomo o grupo escogido de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₁₀- y -O-; en donde R_{10} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en la cual R_1 es escogido de:



- 10 en donde el asterisco es el punto de unión de R_1 con X; m es escogido de 1 y 2; R_{12} es hidrógeno, C_{6-10} aril C_{0-4} alquilo, C_{2-9} heteroarilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{0-4} alquilo, C_{3-8} heterocicloalquilo C_{0-4} alquilo o C_{1-6} alquilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{12} puede ser opcionalmente sustituido por uno a tres radicales escogidos de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo sustituido por halo y C_{1-6} alcoxi sustituido por halo; y cualquier grupo alquilo de R_{12} opcionalmente puede tener un metileno remplazado por un átomo o grupo escogido de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR₁₀- y -O-; en donde R_{10} es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; y R_{13} es escogido de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo sustituido por halo y C_{1-6} alcoxi sustituido por halo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en la cual X es escogido de un enlace, -NH- y -N(CH₃)-; y R_1 es escogido de:



- 20 en donde m es escogido de 1 y 2; R_{12} es hidrógeno, fenilo, piperidinilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, ciclohexilo, ciclohexil-oxi, ciclopentil-oxi, sec-butoxi, tetrahidropiranil, fenoxi, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, 2,2-dimetil-pentil, butilo, benzo[b]furanilo, bencilo, fenetilo, fenil-etenilo, 1-fenil-etilo y ciclopropilo; en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{12} puede ser opcionalmente sustituido por uno a tres radicales escogidos de fluoro, isobutilo, 2-metil-butilo, trifluorometilo, cloro, metilo, trifluorometoxi y metoxi; y R_{13} es escogido de trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, fluoro, cloro y metoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 4 escogido de: ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-piperidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-tieno[2,3-b]piridin-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 1-[2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzofuran-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[3-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 1-[2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-[[2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-6-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[3-Fluoro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[4-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 1-[2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-[[6-Metoxi-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[6-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Ciclopentiloxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-sec-butoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-sec-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(4-Tetrahidro-piran-4-il)-3-trifluorometil-fenil]-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[3-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[3-Ciano-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[3-Bromo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino]-propiónico, ácido 3-[[2-

{2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-4-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-4-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2,5-Bis-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fenil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 2-Fluoro-3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Trifluorometoxifenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-pirrolidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Metoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{3-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{3-Cloro-5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{3-Bromo-5-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzo[b]tiofen-2-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fenoxi-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2'-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 2-Fluoro-3-{{2-(2'-fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5,7-Dichloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Cloro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5-Cloro-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5-Bromo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Isobutil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3'-Cloro-4'-fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-sec-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{5-Etil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Naftalen-2-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-[4-(2,2-Dimetil-propil)-3-trifluorometil-fenil]-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Butil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Benzofuran-2-il-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-[4-(2,6-Difluoro-bencilo)-3-trifluorometil-fenil]-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fenil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Estiril-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-[4-(1-Fenil-etilo)-3-trifluorometil-fenil]-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-metil-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5'-Fluoro-2'-metoxi-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-tert-Butil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{5-Cloro-2-(3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 1-{{2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclopropil-3-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-Fluoro-fenil)-benzooxazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-benzofuran-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(4-Ciclohexil-3-trifluorometil-fenil)-2H-isoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzotiazol-7-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(3-trifluorometil-fenil)-benzotiazol-7-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 1-{{2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-2H-indazol-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 1-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico, ácido 3-{{3-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-3H-benzimidazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{1-metil-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-(2-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{2-[Metil-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-amino]-benzooxazol-5-ilmetil]-amino)-propiónico, ácido 3-{{4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-

4-il)-4H-cromen-7-ilmetil]-amino}-propiónico, ácido 3-{{[4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-4H-cromen-6-ilmetil]-amino}-propiónico y ácido 1-[4-Oxo-2-(2-trifluorometil-bifenil-4-il)-4H-cromen-6-ilmetil]-azetidín-3-carboxílico.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad en un animal en el cual la alteración de la transducción de señales mediadas por el receptor de EDG/S1P puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

10 8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, para la prevención o el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico enfermedades inflamatorias o autoinmunes o mediadas por las células T, para la inhibición o control de la angiogénesis desregulada, o para prevenir o tratar enfermedades mediadas por un proceso de neoangiogénesis o asociadas con angiogénesis desregulada en un sujeto que comprende la administración al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de las reivindicaciones 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en combinación con al menos un coagente.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el coagente es un agente inmunosupresor, inmunomodulador o antiinflamatorio.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende uno o más de:

20 i. un inhibidor de la aromatasas,

ii. un antiestrógeno, un antiandrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de la gonadorrelina,

iii. un inhibidor de la topoisomerasa I o un inhibidor de la topoisomerasa II,

25 iv. un agente activo en microtúbulos, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,

v. un compuesto que apunta a/hace disminuir una proteína o la actividad del lípido quinasa o una proteína o actividad de una lípido fosfatasa, un compuesto antiangiogénico adicional o un compuesto que induce procesos de diferenciación celular,

vi. un receptor de bradiquinina 1 o un antagonista de la angiotensina II,

30 vii. un inhibidor de la ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la heparanasa (previene la degradación de sulfato de heparán), preferiblemente PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente una linfoquina o interferones, un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea rutas antiapoptóticas,

35 viii. un inhibidor de isoformas oncogénica de Ras, preferiblemente H-Ras, K-Ras o N-Ras, o un inhibidor de farnesiltransferasa, preferiblemente L-744,832 o DK8G557,

ix. un inhibidor de telomerasa, preferiblemente telomestatina,

x. un inhibidor de proteasa, un inhibidor de la matriz de metaloproteinasas, un inhibidor de metionina aminopeptidasa, preferiblemente bengamida o un derivado del mismo, o un inhibidor de proteosoma, preferiblemente PS-341, y/o

xi. un inhibidor de mTOR.

40 12. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende uno o más de un inhibidor de la calcineurina, preferiblemente ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, preferiblemente rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, preferiblemente ABT-281, ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, preferiblemente anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, preferiblemente MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, preferiblemente una molécula enlazante recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo,

- preferiblemente al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, preferiblemente CTLA4Ig o un mutante del mismo, preferiblemente LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, preferiblemente antagonistas de LFA-1, ICAM-1, o antagonistas -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4;
- 5 esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol;
- tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno;
- bicalutamida;
- 10 abarelix, goserrelina y acetato de goserrelina;
- topotecan, irinotecan, 9-nitrocampotecina y el conjugado de campotecina macromolecular PNL1-166148
- las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido;
- 15 taxanos, preferiblemente paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, preferiblemente vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas y derivados de los mismos, preferiblemente epotilona B o un derivado del mismo;
- busulfano, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea;
- 5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato;
- carboplatino, cisplatino y oxaliplatino;
- 20 inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, preferiblemente compuestos que apuntan a, hacen disminuir o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de los receptores de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 tal como homo- o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular del receptor de tirosina quinasa (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R), la familia de tirosina quinasa del receptor de Trk, la familia de tirosina quinasa del receptor de Axl, la tirosina quinasa del receptor de Ret, la tirosina quinasa de receptor de Kit/SCFR, miembros de la familia de c-Abl y sus productos de fusión de genes, preferiblemente BCR-Abl, miembros de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia Raf de la serina treonina quinasa, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o PI(3) quinasa, o de la familia quinasa relacionada con PI(3) quinasa, y/o miembros de la familia quinasa dependientes de ciclina (CDK) y compuestos angiogénicos que tiene otro mecanismo para su actividad, preferiblemente no relacionada con la proteína o la inhibición de la lípido quinasa;
- 25
- 30 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un derivado de la amida del ácido N-aril(tio) antranílico preferiblemente 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluorometilfenil]benzamida; Angiostatin™, Endostatin™, amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor anti-VEGF, preferiblemente RhuMab;
- 35
- compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor de EGF, preferiblemente receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o enlace a EGF o ligandos relacionados de EGF, o que tienen un efecto de inhibición dual en la quinasa del receptor de ErbB y VEGF como trastuzumab (Herpetin^R), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3;
- 40
- compuestos que inhiben el receptor de PDGF, preferiblemente un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, preferiblemente de imatinib
- los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes, preferiblemente un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, preferiblemente imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410;
- 45
- los compuestos que apuntan a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y PDK, o PI(3) quinasa o miembros de la familia relacionados con PI(3) quinasa, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de ciclina (CDK) preferiblemente midostaurina; UCN-01,

safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196;

talidomida (THALOMID) y TNP-470;

inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, preferiblemente ácido ocadaico o un derivado del mismo;

5 ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol;

celecoxib (Celebrex[®]), rofecoxib (Vioxx[®]), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-amilaminofenilacético, preferiblemente ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético;

MS-27-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 o ácido valproico;

ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico;

10 inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos, derivados de la tetraciclina, preferiblemente inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 o AAJ996;

15 rapamicina (sirolimus) o un derivado del mismo, preferiblemente 32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina y, más preferiblemente, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779 o 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina.