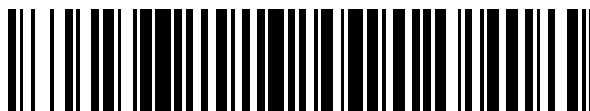


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 490 191**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/89 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2001 E 09179064 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2168948**

54 Título: **Derivados de 2-amino-nicotinamida y su uso como inhibidores de tirosina quinasa del receptor de VEGF**

30 Prioridad:

27.01.2000 GB 0001930

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

03.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANLEY, PAUL WILLIAM y
BOLD, GUIDO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 490 191 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-amino-nicotinamida y su uso como inhibidores de tirosina quinasa del receptor de VEGF

5 La invención se relaciona con el uso de derivados de 2-amino-nicotinamida solos o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para la preparación de una composición farmacéutica para uso para la terapia de una enfermedad que corresponde a una inhibición de la actividad tirosina quinasa del receptor de VEGF, especialmente una enfermedad neoplásica, retinopatía o degeneración macular relacionada con la edad; nuevos derivados de los 2-amino-nicotinamida y procesos para la preparación de los mismos.

10 Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo enfermedades causadas por neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, soriasis, hemangioblastoma, hemangioma, endometriosis, y especialmente enfermedades neoplásicas, por ejemplo los llamados tumores sólidos y tumores líquidos (tal como las leucemias).

15 De acuerdo con hallazgos recientes, en el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como el crecimiento normal y en un gran número de anomalías patológicas y enfermedades, se encuentra el factor angiogénico conocido como "factor de crecimiento endotelial vascular" (= VEGF, denominado originalmente "factor de permeabilidad vascular", = VPF) junto con sus receptores celulares (véase Breier, G., et al., Trends in Cell Biology 6, 454 - 6 [1996] y las referencias citadas allí).

20 El VEGF es una glicoproteína dimérica de 46 kDa ligada a disulfuro, producida por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales. Es un mitógeno específico de células endoteliales, muestra una actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo cornea de conejo), es quimiotáctica para células endoteliales y monocitos, e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que luego están involucradas en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conoce una cantidad de isoformas del VEGF que muestran actividad biológica comparable, pero difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de ligar heparina. Adicionalmente, existen otros miembros de la familia del VEGF, tales como el "factor de crecimiento placentario" (PLGF) y VEGF-C.

25 Los receptores del VEGF son tirosina quinasas del receptor transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios como los de la inmunoglobulina y un dominio de tirosina quinasa intracelular. Se conocen varios tipos del VEGF, por ejemplo VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3.

30 Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales podría estimular el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral en una forma paracrina y por lo tanto, a través del suministro mejorado de sangre acelerar el crecimiento del tumor. Una mayor expresión del VEGF podría explicar la ocurrencia de edema cerebral en pacientes con glioma. La evidencia directa del papel del VEGF como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se ha obtenido a partir de estudios en los que se inhibió la expresión del VEGF o la actividad del VEGF. Esto se logró con anticuerpos que inhiben la actividad del VEGF, con mutantes VEGFR-2 negativos dominantes que inhibieron la traducción de la señal, o con el uso de técnicas de ARN del VEGF antisentido. Todos los enfoques conducen a una reducción en el crecimiento de las líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de angiogénesis tumoral inhibida.

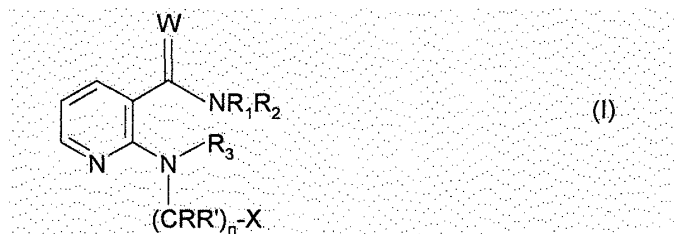
40 La angiogénesis se considera con un prerrequisito absoluto para aquellos tumores que crecen mas allá de un diámetro máximo de aproximadamente 1 - 2 mm; hasta este límite, el oxígeno y los nutrientes pueden ser suministrados a las células tumorales por difusión. Cada tumor, independiente de su origen y de su causa, es por lo tanto dependiente de la angiogénesis para su crecimiento después que este ha alcanzado cierto tamaño.

45 Tres mecanismos principales juegan una parte importante en la actividad de los inhibidores de angiogénesis contra los tumores: 1) la inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores vasculares en reposo, con el resultado de que no hay crecimiento neto del tumor debido al equilibrio que se alcanza entre la apoptosis y la proliferación; 2) la prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo a y desde los tumores; y 3) la inhibición de la proliferación celular endotelial, evitando así el efecto de estimulación de crecimiento paracrina ejercido en el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente recubren los vasos.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los derivados de nicotinamida de fórmula I, descritos más adelante, son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben, por ejemplo, la actividad de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, el crecimiento de los tumores y la proliferación de células que depende del VEGF, y las otras enfermedades mencionadas anteriormente y que se mencionan más adelante.

Los compuestos de fórmula I, por ejemplo, abren un nuevo enfoque terapéutico inesperado, especialmente para enfermedades en cuyo tratamiento, y también para la prevención de las cuales, una inhibición de la angiogénesis y/o de la tirosina quinasa del receptor del VEGF muestra efectos benéficos.

La invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I,



5

en donde

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

10 R₂ representa un grupo ciclohexilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, donde dichos grupos en cada caso no están sustituidos o están mono o polisustituidos;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

15 X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, donde dichos grupos están en cada caso no sustituidos o mono o polisustituidos;

y de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

20 o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido o líquido.

Los términos generales usados anteriormente y en adelante tienen preferiblemente dentro del contexto de esta descripción los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

25 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluye un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión ya sea lineales o ramificados con ramificación sencilla o múltiple.

Donde se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, se entiende que significa también un compuesto único, sal, o similar.

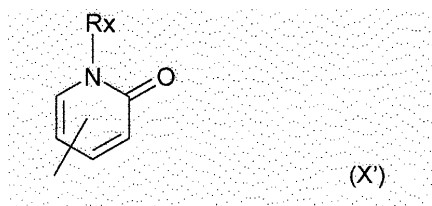
30 Cualquiera de los átomos de carbono asimétricos (por ejemplo en los compuestos de fórmula I, en donde R o R' es alquilo inferior) pueden estar presentes en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S). Los compuestos pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros enantioméricamente puros.

La invención también se relaciona con tautómeros posibles de los compuestos de fórmula I.

X es preferiblemente piridilo o fenilo, el más preferido es 3 o 4-piridilo.

En una realización preferida de la invención X es sustituido por alcoxi inferior.

35 En una realización muy preferida adicional de la invención X tiene la subestructura X'



en donde Rx es hidrogeno o alquilo inferior.

5 R₂ es preferiblemente fenilo que es mono o disustituido por alquilo inferior, alquinilo inferior, halógeno, preferiblemente flúor, y trifluorometilo; o cicloalquilo, preferiblemente ciclohexilo sustituido por alquilo inferior, preferiblemente terc-butilo.

R₃ es preferiblemente hidrógeno.

W es preferiblemente O.

El entero n es preferiblemente 1 o 2, muy preferiblemente 1.

10 El alquilo inferior es preferiblemente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 5, y es lineal o ramificado; preferiblemente el alquilo inferior es pentilo, tal como n-pentilo, butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o metilo. Preferiblemente el alquilo inferior es metilo, propilo o terc-butilo.

El acilo inferior es preferiblemente formilo o acetilo.

15 "Ariilo" es un radical aromático que está enlazado a la molécula a través de un enlace ubicado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una realización preferida, ariilo es un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, especialmente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o fenantrenilo, y está sustituido o no sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes, seleccionados especialmente de amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, 20 alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfuro, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, tal como especialmente trifluorometano sulfonilo, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenilo inferior enlazado a átomos de carbono adyacentes del anillo, tales como dioxi metileno. Ariilo es mas preferiblemente fenilo o naftilo, que en cada caso es o bien no sustituido o sustituido independientemente por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que comprende halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo; hidroxilo; hidroxilo, eterificado por alquilo inferior, por ejemplo metilo o por halógeno-alquilo inferior, por ejemplo trifluorometilo; alquilo inferior, por ejemplo metilo o propilo; alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxi esterificado, especialmente alcoxycarbonilo inferior, por ejemplo metoxi carbonilo, n-propoxi carbonilo o isopropoxi carbonilo; carbamoilo N-mono-sustituido en particular carbamoilo monosustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, n-propilo o iso-propilo; alquilo sustituido, especialmente alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, sustituido por alcoxycarbonilo inferior, por ejemplo metoxycarbonilo o etoxi carbonilo; y halógeno - alquilo inferior, más preferiblemente trifluorometilo.

35 Ariilo en la forma de fenilo que se sustituye por dioxi alquilenilo inferior enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, tal como metileno dioxo, es preferiblemente 3,4-metilenodioxifenilo.

Un grupo cicloalquilo es preferiblemente ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y puede estar sustituido o no sustituido por uno o mas, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para ariilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxilo.

40 Alquilo sustituido es alquilo como se definió anteriormente, especialmente alquilo inferior, preferiblemente metilo; donde uno o más, especialmente hasta tres, sustituyentes pueden estar presentes, principalmente del grupo seleccionado de halógeno, especialmente flúor, amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, hidroxilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, y fenil-alcoxycarbonilo inferior. Se prefiere especialmente trifluorometilo.

Amino mono o disustituido es especialmente amino sustituido por uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxi-alquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; fenilalquilo inferior; alcanilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; benzoilo sustituido, en donde el radical fenilo se sustituye especialmente por uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de entre nitro, amino, halógeno, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, hidroxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior, y carbamoilo; y fenil-alcoxycarbonilo inferior, en donde el radical fenilo no está sustituido o está sustituido especialmente por uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de entre nitro, amino, halógeno, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, hidroxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior, y carbamoilo; y es preferiblemente N-alquilamino inferior, tal como N-metilamino, hidroxi alquilamino inferior, tal como 2-hidroxietilamino, fenil-alquilamino inferior, tal como bencilamino, N,N-di-alquilamino inferior, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilfenilamino inferior, alcanilamino inferior, tal como acetilamino, o un sustituyente seleccionado del grupo que comprende benzoilamino y fenil-alcoxycarbonilamino inferior, en donde el radical fenilo en cada caso no está sustituido o está especialmente sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, hidroxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior, carbamoilo o aminocarbonilamino.

Halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

Hidroxi eterificado es especialmente alquiloxi C₈-C₂₀, tal como n-deciloxi, alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi, o n-pentiloxi, fenil-alcoxi inferior, tal como benciloxi, o también feniloxi, o como una alternativa o además de los grupos anteriores alquiloxi C₈-C₂₀, tal como n-deciloxi, halógeno-alcoxi inferior, tal como trifluorometiloxi o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

Hidroxi esterificado es especialmente alcaniloxi inferior, benzoiloxi, alcoxycarbonilo inferior, tal como terc-butoxi-carboniloxi, o fenil-alcoxycarbonilo inferior, tal como benciloxycarboniloxi.

El carboxi esterificado es especialmente alcoxycarbonilo inferior, tal como terc-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, fenil-alcoxycarbonilo inferior, o feniloxicarbonilo.

Alcanilo es principalmente alquilcarbonilo, especialmente alcanilo inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamoilo N-mono o N,N-disustituido es especialmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo inferior, fenil alquilo inferior, e hidroxi alquilo inferior, en el átomo de nitrógeno terminal.

Alquilfeniltio es especialmente alquilfeniltio inferior.

Alquilfenilsulfonilo es especialmente alquilfenilsulfonilo inferior.

Alquilfenilsulfinilo es especialmente alquilfenilsulfinilo inferior.

Un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso son no sustituidos o mono o polisustituido se refiere a una fracción heterocíclica que está insaturado en el anillo que enlaza el radical heteroarilo al resto de la molécula en la fórmula I y es preferiblemente un anillo, donde al menos en el anillo de enlace, pero opcionalmente también en cualquier anillo fusionado, uno o más, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente 1 o 2, átomos de carbono son reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; donde el anillo de enlace preferiblemente tiene de 5 a 12, más preferiblemente de 5 a 7 átomos en el anillo; y puede estar sustituido o no sustituido por uno o más, especialmente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, más preferiblemente por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, o hidroxi; preferiblemente, el grupo heteroarilo mono o bicíclico se selecciona de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizínilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo y el benzo[d]pirazol. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo mono o bicíclico se selecciona de entre el grupo que consiste de pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, especialmente 5-indazolilo, piridilo, especialmente 2, 3 o 4-piridilo, isoquinolinilo, especialmente 3-isoquinolinilo, quinolinilo, especialmente 4-quinolinilo, indolilo, especialmente 3-indolilo, tiazolilo, o benzo[d]pirazol. En una forma de realización preferida de la invención el radical piridilo está sustituido por hidroxi en la posición orto con respecto al átomo de nitrógeno y por lo tanto existe al menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente, que es piridin-(1H)2-ona.

Heterociclilo es especialmente un sistema heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, que puede ser insaturado o completa o parcialmente

saturado, y está sustituido o no sustituido especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; un radical seleccionado de 2-metilpirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, y se prefiere 1-metil-pirazol-3-ilo.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1.

5 Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5 naftaleno-disulfónico, ácido 2, 3 o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil, N-etil o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

20 En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, las sales también se pueden formar con bases, por ejemplo sales de amonio o metal, tales como sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri(2-hidroxi)etilamina o bases heterocíclicas por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I también puede formar sales internas.

25 Para propósito de purificación o aislamiento también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea pertinente en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estas son las preferidas.

30 En vista de la cercana relación entre los compuestos nuevos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como compuestos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres mencionados antes y más adelante se entiende que también se hace referencia a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos de fórmula I y los N-óxidos de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, como se describió aquí antes y más adelante.

35 La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad tirosina quinasa del receptor del VEGF se pueden demostrar como sigue.

40 Prueba para la actividad contra tirosina quinasa del receptor del VEGF. La prueba se realiza utilizando la tirosina quinasa del receptor del VEGF, Flt-1. El procedimiento detallado es como sigue: se incuban juntos 30 μ l de solución de quinasa (10 ng del dominio de quinasa de Flt-1, Shibuya et al., Oncogene 5, 519 - 24, [1990]) en Tris.HCl 20 mM pH 7,5, dicloruro de manganeso ($MnCl_2$) 3 mM, cloruro de magnesio ($MgCl_2$) 3 mM, vanadato de sodio 10 μ M, 0,25 mg/ml de polietilenglicol (PEG) 20000, ditiotreitól 1 mM y 3 μ g / μ l de poli(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma Buchs, Suiza), [^{33}P] - ATP (0,2 μ Ci) 1% de dimetil sulfóxido, y 0 a 100 μ M del compuesto que va a ser analizado durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se termina luego la reacción mediante la adición de 10 μ l de etilendiaminotetraacetato 0,25 M (EDTA) pH 7. Utilizando un dispensador multicanal (LAB SYSTEMS, EUA), se aplica una alícuota de 20 μ l a una membrana Inmobilon P de PVDF (=difluoruro de polivinilo) (Millipore, EUA), a través de un colector con filtro de microtitulación de Gibco-BRL y conectado al vacío. Luego de la eliminación completa del líquido, la membrana se lava 4 veces sucesivamente en un baño que contiene 0,5% de ácido fosfórico (H_3PO_4) y una vez con etanol, se incuba durante 10 minutos cada vez con agitación, luego se monta en un colector TopCount de Hewlett Packard y se mide la radioactividad después de la adición de 10 μ l de Microscint® (líquido contador de centelleo β). Se determinan los valores de IC_{50} mediante análisis de regresión lineal de los porcentajes para la inhibición de cada compuesto en tres concentraciones (como regla 0,01, 0,1, y 1 μ mol). Los valores de IC_{50} que se pueden encontrar con los compuestos de fórmula I están en el rango de 1 a 1000 nM, preferiblemente en el rango de 1 a 100 nM,

La eficacia antitumoral de los compuestos de la invención se puede demostrar *in vivo* de la siguiente manera:

La actividad *in vivo* en el modelo de xenotrasplante de ratón sin pelo: se mantienen ratones sin pelo BALB/c hembra (8 - 12 semanas de edad), Novartis Animal Farm, Sisseln, Suiza) bajo condiciones estériles con agua y se alimentan a placer. Se inducen tumores ya sea mediante inyección subcutánea de células tumorales en los ratones (por ejemplo, línea de células de carcinoma de próstata Du 145 (ATCC No. HTB 81; véase Cancer Research 37, 4049 - 58 (1978)) o mediante el implante de fragmentos de tumor (aproximadamente 25 mg) en forma sucutánea en el costado izquierdo del ratón utilizando una aguja trocar calibre 13 bajo anestesia Forene® (Abbott, Suiza). El tratamiento con el compuesto de prueba se inicia tan pronto como el tumor a alcanzado un volumen medio de 100 mm³. El crecimiento del tumor se mide dos a tres veces por semana y 24 horas después del último tratamiento mediante la determinación de la longitud de 2 ejes perpendiculares. Los volúmenes de tumor se calculan de acuerdo con los métodos publicados (véase Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466 - 8 [1982]). La eficacia antitumoral se determina como el incremento promedio en volumen del tumor de los animales tratados dividido por el incremento promedio del volumen del tumor de los animales no tratados (controles) y, después se multiplica por 100, se expresa como T/C%. La regresión tumoral se reporta (expresada en %) como el volumen promedio del tumor más pequeño en relación con el volumen promedio del tumor al inicio del tratamiento. El compuesto de prueba se administra diariamente mediante alimentación forzada.

Como una alternativa también se pueden utilizar otras líneas celulares de la misma forma, por ejemplo:

- La línea celular de adenocarcinoma de mama MCF-7 (ATCC No. HTB 22; véase también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409 - 16 [1973]).
- La línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB468 (ATCC No. HTB 132; véase también In Vitro 14, 911 - 15 [1978]).
- La línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB231 (ATCC No. HTB 26; véase también J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661 - 74 [1974]);
- La línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; véase también Cancer Res. 38, 1345 - 55 [1978]);
- La línea celular de carcinoma de colon HCT 116 (ATCC No. CCL 247; véase también Cancer Res. 41, 1751 - 6 [1981]);
- La línea celular de carcinoma de próstata DU 145 (ATCC No. HTB 81; véase también Cancer Res. 37, 4049 - 58) [1978]); y
- La línea celular de carcinoma de próstata PC-3 (ATCC No. CRL 1435; véase también Cancer Res. 40, 524 - 34 [1980]).

La inhibición de la autofosforilación del receptor de KDR inducida por el VEGF se puede confirmar con un experimento *in vitro* adicional en células: se siembran células CHO transfectadas, que expresan permanentemente el receptor del VEGF humano (KDR) en medio de cultivo completo (con 10% de suero de ternero fetal = FCS) en placas de cultivo celular de seis pozos y se incuban a 37°C bajo 5% de CO₂ hasta que ellas muestran aproximadamente 80% de confluencia. Los compuestos a ser probados se diluyen luego en medio de cultivo (sin FCS, con 0,1% de albúmina de suero bovino) y se agregan a las células. (Los controles comprenden medio sin compuestos de prueba). Después de dos horas de incubación a 37°C, se agrega VEGF recombinante; la concentración final del VEGF es 20 ng/ml). Después de cinco minutos adicionales de incubación a 37°C, las células se lavan 2 veces con PBS enfriado con hielo (solución salina amortiguada con fosfato) e inmediatamente se lisan en 100 µl de amortiguador de lisis por pozo. Los lisados se centrifugan luego para remover los núcleos celulares, y las concentraciones de proteína de los sobrenadantes se determinan utilizando un ensayo de proteína comercial (BIORAD). Los lisados se pueden utilizar luego ya sea inmediatamente o, si fuera necesario, se almacenan a -20°C.

Se lleva a cabo un ensayo de ELISA tipo sándwich para medir la fosforilación del receptor de KDR: un anticuerpo monoclonal para KDR (por ejemplo, Mab 1495.12.14; preparado por H. Towbin) se inmoviliza sobre placas de ELISA negras (OptiPlate^{MR} HTRF-96 de Packard). Luego se lavan las placas y los sitios de unión de proteína libres restantes se saturan con 1% de BSA en PBS. Los lisados celulares (20 µg de proteína por pozo) se incuban luego en estas placas durante la noche a 4°C junto con un anticuerpo antifosfotirosina acoplado con fosfatasa alcalina (PY20:AP de Transduction Laboratories). Las (placas se lavan de nuevo y la) unión del anticuerpo antifosfotirosina al receptor fosforilado capturado se demuestra luego utilizando un sustrato de AP luminiscente (CDP-Star, listo para utilizar, con Emerald II; TROPIX). La luminiscencia se mide en un contador de centelleo en microplaca Packard Top Count (Top Count). La diferencia entre la señal del control positivo (estimulado con VEGF) y aquel del control negativo (no estimulado con VEGF) corresponde a la fosforilación del receptor de KDR inducido por VEGF (= 100%). La actividad de las sustancias probadas se calcula como el % de inhibición de la fosforilación del receptor de KDR

inducida por el VEGF, en donde la concentración de la sustancia que induce la mitad de la inhibición máxima se defina como la ED50 (dosis efectiva para 50% de inhibición). Los compuestos de fórmula I muestran aquí preferiblemente valores de ED50 en el rango de 0,25 nM a 1000 nM, preferiblemente 0,25 a 250 nM.

5 Un compuesto de la fórmula I o un N-óxido del mismo inhiben en diferente grado también otras tirosina quinastas involucradas en la transducción de señal que son mediadas por factores tróficos, por ejemplo la quinasa Abl, quinastas de la familia Src, especialmente quinasa c-Src, Lck y Fyn; también las quinastas de la familia EGF, por ejemplo, la quinasa c-erbB2 (HER-2), la quinasa c-erbB3, la quinasa c-erbB4; la quinasa receptora del factor de crecimiento similar a insulina (quinasa IGF-1), especialmente los miembros de la familia de la tirosina quinasa del receptor del PDGF, tales como la quinasa del receptor del PDGF, la quinasa del receptor de CFS-1, la quinasa del receptor de Kit y la quinasa del receptor del VEGF; y también las serina/treonina quinastas, todas las cuales juegan un papel en la regulación del crecimiento y la transformación en células de mamífero, incluyendo células humanas.

10 La inhibición de la tirosina quinasa c-erbB2 (HER-2) se puede medir, por ejemplo, en la misma forma que la inhibición de la proteína quinasa EGF-R (véase House et al., *Europ. J. Biochem.* 140, 363 - 7 [1984]). La quinasa erbB2 se puede aislar, y determinar su actividad, utilizando métodos ya conocidos (véase T. Akiyama et al., *Science* 232, 1644 [1986]).

15 Sobre la base de estos estudios, un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas.

20 La actividad de los compuestos de la fórmula I contra el dolor se puede mostrar en el siguiente modelo de nocicepción (dolor). En este modelo, la hiperalgesia causada por una inyección intra-planos de levadura se mide mediante la aplicación de una presión creciente a la pata hasta que el animal vocaliza o retira su pata de la almohadilla de presión aplicada. El modelo es sensible a los inhibidores de la COX, y se utiliza diclofenaco a razón de 3 mg/kg como control positivo.

25 Método: La presión inicial requerida para inducir vocalización o el retiro de la pata de ratas Sprague Dawley macho (que pesan aproximadamente 180 g, suministradas por Iffa Credo, Francia) se mide (2 horas antes del tratamiento), seguido por una inyección intra-planos de 100 µl de una suspensión de levadura al 20% en agua en la pata trasera. Las ratas se tratan oralmente con el compuesto de prueba (3, 10 o 30 mg/kg), diclofenaco (3 mg/kg) o vehículo (solución salina) por vía oral 2 horas después (punto de tiempo 0 horas), y la prueba de presión se repite 1 y 2 horas después de la dosificación. Utilizando el aparato estándar suministrado por Ugo Basile, Italia, se compara la presión requerida para inducir vocalización o retiro de la pata de ratas tratadas con compuesto en estos puntos de tiempo con aquellos animales tratados con vehículo.

30 Con base en estos estudios, un compuesto de la fórmula I es sorprendentemente apropiado para el tratamiento del dolor. Los compuestos de fórmula I o un N-óxido de los mismos de acuerdo con la invención también muestran eficacia terapéutica especialmente contra otros trastornos que dependen de la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas.

35 Con base en su eficacia como inhibidores de la actividad tirosina quinasa de receptor del VEGF, los compuestos de la fórmula I inhiben principalmente el crecimiento de los vasos sanguíneos y son por lo tanto, por ejemplo, efectivos contra una cantidad de enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de células mesangiales, tales como enfermedades renales agudas o crónicas, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, diabetes, endometriosis, asma crónica, y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otros "tumores líquidos", especialmente aquellos que expresan c-kit, KDR, flt-1 o Flt-3), tal como especialmente cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. Un compuesto de la fórmula I (o un N-óxido del mismo) inhibe el crecimiento del tumor y es especialmente adecuado para evitar la difusión metastática de los tumores y el crecimiento de las micrometástasis.

40 Se puede administrar un compuesto de fórmula I solo o en combinación con uno o mas de otros agentes terapéuticos, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o mas agentes terapéuticos que se suministran en forma escalonada o se suministran independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula I puede ser administrado en conjunto o además especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención

quirúrgica, o una combinación de las anteriores. La terapia a largo plazo es igualmente posible cuando sea una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son una terapia para mantener el estado del paciente después de regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

- 5 Los agentes terapéuticos para combinación posible son especialmente uno o mas compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios seleccionados del grupo que comprende un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de proteína quinasa, especialmente de proteína serina/treonina quinasa, tal como proteína quinasa C, o de proteína tirosina quinasa, tal como tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IPN- β , un inhibidor de aromatasa, un citostático clásico, y un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada.

- 10 Un compuesto de acuerdo con la invención no sólo es para el manejo (profiláctico y preferiblemente terapéutico) de humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo animales comercialmente útiles, por ejemplo roedores, tal como ratones, conejos o ratas, o conejillos de indias. Tal compuesto se puede utilizar también como un estándar de referencia en sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

- 15 Un compuesto de la fórmula I o un N-óxido del mismo también se puede utilizar para propósitos de diagnóstico, por ejemplo con tumores que se han obtenido de animales de sangre caliente "huéspedes" especialmente humanos, e implantados en ratones para probarlos para disminuir en crecimiento después del tratamiento con tal compuesto, con el fin de investigar su sensibilidad a dicho compuesto y así mejorar la detección y la determinación de posibles métodos terapéuticos para enfermedades neoplásicas en el huésped original.

- 20 Con los grupos de compuestos preferidos de fórmula I y sus N-óxidos mencionados más adelante, se pueden usar razonablemente definiciones de los sustituyentes de las definiciones generales mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo, para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas o especialmente con definiciones caracterizadas por ser las preferidas.

- 25 En particular, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, en donde

n es de 1 hasta e incluyendo 3;

W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

- 30 R₂ representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, donde los grupos en cada caso están sustituidos o no sustituidos con hasta tres sustituyentes, seleccionados entre amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinito inferior, fenilsulfinito, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito, alcanosulfinito inferior, fenilsulfinito, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfinito inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenilo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

- 40 X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, donde los grupos en cada caso están sustituidos o no sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionado de amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinito inferior, fenilsulfinito, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito, alcanosulfinito inferior, fenilsulfinito, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfinito inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenilo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

- 50 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido o líquido.

Más preferiblemente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I, en donde

n es de 1 hasta e incluyendo 3;

5 W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

R₂ representa ciclohexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]pirazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; y

10 en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno; R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso está no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

15 o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido o líquido.

Una realización preferida de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en donde n es 1 o 2;

W es O;

R₁ y R₃ representan hidrógeno;

20 R₂ representa ciclohexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior o alquinilo inferior; y en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno; R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso está no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

25 o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto se usa para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido o líquido.

Además, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

n es de 1 hasta e incluyendo 6,

W es O o S;

30 R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

R₂ representa un grupo cicloalquilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso no están sustituidos o mono o polisustituidos;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

35 X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están sin sustituir o mono o polisustituidos;

y N-óxidos y los posibles tautómeros de los mismos;

y con las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:

N-(2-cloro-3-piridinil)-2-[[4-metoxifenil]metil] amino]-3-piridincarboxamida,

5 N-(2-cloro-3-piridinil)-2-amino[(fenil)metil]]-3-piridincarboxamida, o

N'-(2-cloro-3-piridinil-N-metil-2-[(fenil) metil] amino]-3-piridincarboxamida.

Más preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O o S;

10 R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

R₂ representa un grupo cicloalquilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionados entre amino, amino mono o disustituidos, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxil, hidroxil eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxil, carboxil esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenoxil, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenil inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

15

20

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionado de amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxil, hidroxil eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxil, carboxil esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenoxil, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenil inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

25

30

o N-óxidos o posibles tautómeros de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:

35 N-(2-cloro-3-piridinil)-2-[[4-metoxifenil]metil]amino]-3-piridincarboxamida,

N-(2-cloro-3-piridinil)-2-amino[(fenil)metil]]-3-piridincarboxamida, o

N'-(2-cloro-3-piridinil-N-metil-2-[(fenil)metil]amino]-3-piridincarboxamida.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en la que

n es de 1 hasta e incluyendo 3;

40 W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

R₂ representa ciclohexilo, indazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]pirazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; y

5 en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno; R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso es no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

o N-óxidos o posibles tautómeros de los mismos;

o sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

10 Especialmente preferido es un compuesto de fórmula I, en donde

n es 1 o 2;

W es O;

R₁ y R₃ representan hidrógeno,

15 R₂ representa ciclohexilo, indazolilo, tiazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior o alquinilo inferior; y en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso es no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

20 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

25 En la definición de R₂ anterior, la expresión "en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno" denota un radical R₂ en donde también los sustituyentes alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior en los grupos mencionados (ciclohexilo, fenilo, indazolilo, etc.) están ellos mismos opcionalmente sustituidos por halógeno. Por lo tanto, la definición comprende entre otros radicales R₂ como trifluorometilfenilo o bis(trifluorometil)-fenilo.

Se da preferencia especial a un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que consiste de

2-(((4-piridil) metil)amino-N-(trans-4-terc-butil-ciclohexano)-3-piridincarboxamida,

2-(((4-piridil) metil)amino-N-(5-indazolilo)-3-piridincarboxamida,

30 2-(((4-piridil) metil)amino-N-(3-isoquinolinilo)-3-piridincarboxamida, y

la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, se da gran preferencia a un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que consiste de

2-(((4-piridil) metilamino)-N-(cis-4-terc-butil-ciclohexilo)-3-piridincarboxamida,

2-(((4-piridil) metil)amino-N-(5-tiazolil)-3-piridincarboxamida,

35 2-(((4-piridil) metil)amino-N-(benzo [d] pirrol-5-il)-3-piridincarboxamida,

2-(((6-metoxi-3-piridil)metil)amino-N-(3-isoquinolinilo)-3-piridincarboxamida,

2-(((6-metoxi-3-piridil)metil)amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridincarboxamida,

2-(((piridin-2(1H)-en-5-il)metil) amino-N-(3-isoquinolinilo)-3-piridincarboxamida,

2-(((piridin-2(1H)-en-5-il)metil) amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridincarboxamida,

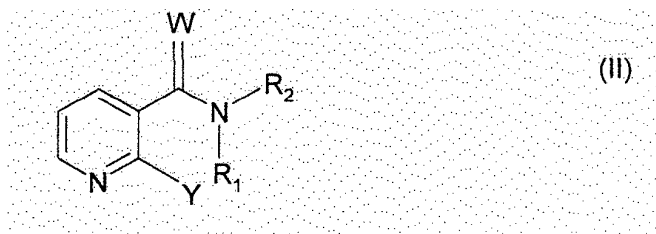
2-(((piridin-2(1H)-en-5-il)metil) amino-N-(cis-4-terc-butil-ciclohexilo)-3-piridincarboxamida,

5 2-(((piridin-2(1H)-en-5-il)metil) amino-N-(trans-4-terc-butil-ciclohexilo)-3-piridincarboxamida,

y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Se puede preparar un compuesto de la invención mediante procesos que, aunque no aplican hasta ahora para los compuestos nuevos de la presente invención, ya son conocidos, especialmente un procesos caracterizado porque para la síntesis de un compuesto de la fórmula I en donde los símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R , R' , X , W y n son como se definió para un compuesto de la fórmula I, un derivado de piridina de la fórmula II



En donde W , R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de la fórmula I e Y es un grupo saliente, tal como un halógeno, preferiblemente cloro, se lo hace reaccionar con un amina de la fórmula III

15 $R_3-NH-(CRR')_n-X$ (III)

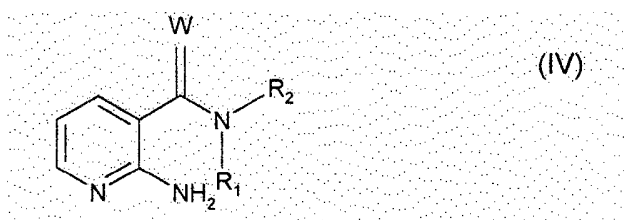
en donde n , R , R' , R_3 y X son como se definió para un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en la presencia de una base y un catalizador adecuado, tal como un compuesto de cobre (I) opcionalmente en la presencia de un disolvente inerte;

20 donde los anteriores compuestos de partida II y III también pueden estar presentes con grupos funcionales en forma protegida si fuera necesario y/o en la forma de sales, siempre y cuando esté presente un grupo que forma sales y sea posible la reacción en forma de sal.

Se remueven cualquiera de los grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

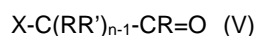
25 y, si así se desea, se convierte un compuesto obtenible de fórmula I en otro compuesto de fórmula I o un N-óxido del mismo, se convierte un compuesto libre de fórmula I en una sal, se convierte una sal obtenible de un compuesto de la fórmula I en el compuesto libre u otra sal, y/o se separa una mezcla de compuestos isómeros de la fórmula I en los isómeros individuales.

Alternativamente, se puede preparar un compuesto de la invención en donde R' enlazado al átomo de carbono enlazado al átomo de nitrógeno en el grupo que forma puente es hidrógeno, mediante un proceso en el que una aminopiridina de la fórmula IV



30

en donde R_1 y R_2 son como se definió para un compuesto de la fórmula I, se lo hace reaccionar con un compuesto carbonilo de la fórmula V



- 5 en donde X, n, R y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula I en presencia de un agente de reducción. El compuesto de carbonilo de la fórmula V también puede estar presente en la forma de un derivado reactivo; sin embargo, se prefieren el aldehído o la cetona libres. Los derivados reactivos de los compuestos de la fórmula V son, por ejemplo, los aductos de bisulfito correspondientes o especialmente semiacetales, acetales, semiacetales o cetales de compuestos de fórmula V con alcoholes, por ejemplo alcanoles inferiores; o tioacetales o tiocetales de compuestos de fórmula V con mercaptanos, por ejemplo alcanosulfuros inferiores.
- 10 La alquilación reductiva se lleva a cabo preferiblemente con hidrogenación en presencia de un catalizador, especialmente un catalizador de metal noble, tal como platino o especialmente paladio, que está preferiblemente enlazado a un material portador, tal como carbono, o un catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney, a presión normal o a presiones de 0,1 a 10 Mega Pascales (MPa), o con reducción por medio de hidruros complejos, tales como borohidruros, especialmente cianoborohidruros de metal alcalino, por ejemplo cianoborohidruro de sodio,
- 15 en presencia de un ácido adecuado, preferiblemente ácidos relativamente débiles, tales como ácidos alcanocarboxílicos inferiores, especialmente ácido acético, o un ácido sulfónico, tal como p-toluenosulfónico; en disolventes habituales, por ejemplo alcoholes, tales como metanol o etanol, o éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, en presencia o en ausencia de agua.

Descripción detallada del proceso

- 20 En la descripción más detallada del proceso más adelante, R_1 , R_2 , R_3 , R, R', X, W y n son como se definió para los compuestos de fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

- 25 La reacción de los compuestos de las fórmulas II y III se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar, por ejemplo en alcoholes, por ejemplo etanol, isopropanol, butanol, 3-etilo-3-pentanol, en dimetilacetamida, dimetilformamida o N-metilpirrolidona y preferiblemente bajo una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno o una atmósfera argón. La base que se utiliza en la redacción se puede seleccionar de las bases habituales, tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, o una base orgánica tal como una amina terciaria, tal como etil diisopropilamina, o una amina aromática tal como piridina, o en presencia de un exceso del reactivo de la fórmula III. Se obtienen buenos resultados con carbonato de potasio. La reacción se cataliza mediante catalizadores de ión cobre o sales de níquel. Preferiblemente, se utiliza óxido de cobre (I) o yoduro de cobre (I) como catalizador. Los compuestos se hacen reaccionar preferiblemente entre 0,5 y 24 horas, por ejemplo 120 minutos,
- 30 entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Si se escoge dimetilformamida como el disolvente para la reacción, la temperatura está preferiblemente por ejemplo en el rango de 80°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Grupos Protectores

- 35 Si están o se necesita proteger uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, o mercapto, en un compuesto de la fórmula II, III y/o IV, debido a que ellos no deben tomar parte en la reacción, estos son grupos tales que se utilizan frecuentemente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y de azúcares.
- 40 Los grupos protectores ya pueden estar presentes en los precursores y deben proteger los grupos funcionales relacionados contra reacciones secundarias indeseadas, tal como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que ellos se prestan por sí mismos fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para remoción, típicamente por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que ellos no están presentes en los productos finales. Los especialistas saben, o pueden establecer
- 45 fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente y más adelante.

- La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de remoción se describen por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie,
- 50

Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

5 En una realización de la invención, un compuesto de fórmula I que comprende un radical 2-metoxipiridilo se transfiere a un compuesto de fórmula I que comprende un radical 2-hidroxipiridilo mediante tratamiento con yoduro de trimetilsililo durante aproximadamente 20 a 35 horas a una temperatura entre 45°C y 70°C en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcano halogenado, como cloroformo, seguido opcionalmente por tratamiento con metanol.

Etapas adicionales del proceso

10 En las etapas adicionales del proceso, llevadas a cabo según se desee, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben tomar parte en la reacción pueden estar presentes en forma no protegida o se pueden proteger por ejemplo mediante uno o más de los grupos protectores mencionados aquí anteriormente bajo "grupos protectores". Los grupos protectores se remueven luego completa o parcialmente de acuerdo con uno de los métodos descritos allí.

15 Las sales de un compuesto de fórmula I con un grupo formador de sal se pueden preparar en una forma ya conocida. Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I se pueden obtener por lo tanto mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas ácidas (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I) también se puede convertir en una sal con una molécula ácida por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto se puede hacer al calentar hasta fusión, o por ejemplo al calentar un sólido bajo alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170°C, siendo expelida una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula I.

20 Las sales se pueden convertir usualmente en compuestos libres, por ejemplo al tratar con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, ó hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

25 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes en una forma ya conocida por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolventes, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar a nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la misma fórmula I. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por formación de una sal con un ácido quiral enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

30 Un compuesto de fórmula I, en donde W es O, puede ser convertido en el compuesto respectivo en donde W es S, por ejemplo, al utilizar un compuesto apropiado de azufre, por ejemplo utilizando la reacción con el reactivo de Lawesson (2,4-bis-(4-metoxifenil)-2,4-ditio-1,2,3,4-ditiofosfetano) en un hidrato de carbono halogenado, tal como diclorometano, o un disolvente aprótico, tal como tolueno o xileno, a temperaturas de aproximadamente 30°C hasta reflujo.

35 Un compuesto de la fórmula I en donde R₁ es hidrógeno se puede convertir al compuesto respectivo en donde R₁ es alquilo inferior mediante reacción, por ejemplo, con un compuesto alquilo inferior diazo, especialmente diazometano, en un disolvente inerte, preferiblemente en presencia de un catalizador de metal noble, especialmente en forma dispersa, por ejemplo cobre o una sal de metal noble, por ejemplo cloruro de cobre (I) o sulfato de cobre (II). También es posible la reacción con alquilhalogenuros inferiores, o con otros grupos salientes que portan alcanos inferiores, por ejemplo alquil alcoholes inferiores esterificados mediante un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcano sulfónico inferior (opcionalmente sustituido por halógeno, tal como flúor), un ácido sulfónico aromático, por ejemplo no sustituido o sustituido por ácido bencenosulfónico, los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como bromo, y/o nitro, por ejemplo esterificado por ácido metano sulfónico, ácido trimetano sulfónico o ácido p-toluol sulfónico. La alquilación tiene lugar especialmente en solución acuosa y/o en presencia de disolventes polares, típicamente alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, o etilenglicol, éteres, típicamente dioxano, amidas, típicamente dimetilformamida, o fenoles, típicamente fenol, y también bajo condiciones no acuosas, en disolventes no polares, típicamente benceno y tolueno, o en emulsiones de benceno / agua, cuando sea del caso en presencia de catalizadores ácidos o básicos, por ejemplo lixiviados, típicamente solución de hidróxido de sodio, o en presencia de catalizadores de fase sólida, típicamente óxido de aluminio, que han sido dopados con hidracina, en éteres, por ejemplo dietiléter, generalmente a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta temperatura de ebullición de la mezcla de reacción correspondiente, preferiblemente entre 20°C y temperatura de reflujo, si es necesario bajo mayor presión, por ejemplo en un tubo sellado, una temperatura en exceso del punto de ebullición también es posible, y/o bajo un gas inerte, típicamente nitrógeno o argón.

Se debe hacer énfasis en que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en éste capítulo también pueden tener lugar a nivel de compuestos intermedios apropiados.

Condiciones generales del proceso

5 Todas las etapas del proceso descritas aquí se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas, preferiblemente bajo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia de o usualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente tal como aquellos que son inertes a los reactivos utilizados y permiten disolver estos, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, típicamente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el rango de 10 -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o en el punto de ebullición del disolvente utilizado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, según sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o de nitrógeno.

15 Las sales pueden estar presentes en todos los compuestos de partida y transitorios, si estos contienen grupos formadores de sales. Las sales también pueden estar presentes durante la reacción de tales compuestos, siempre y cuando no se perturbe la reacción.

En todas las etapas de reacción, las mezclas isoméricas que ocurren se pueden separar en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas diastereoméricas, típicamente como se describe bajo "Etapas adicionales del proceso".

20 En ciertos casos, típicamente en los procesos de hidrogenación, es posible lograr reacciones estereoselectivas, que permiten por ejemplo la recuperación más fácil de los isómeros individuales.

25 Los disolventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, típicamente alquil alcanosatos inferiores, por ejemplo acetato de dietilo, éteres, típicamente éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos líquidos, típicamente benceno o tolueno, alcoholes, típicamente metanol, etanol o 1 o 2-propanol, nitrilos, típicamente acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, típicamente diclorometano, amidas ácidas, típicamente dimetilformamida, bases, típicamente bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, típicamente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo ácido acético, anhídridos de ácido carboxílico, típicamente anhídridos ácidos de alcano inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales, o ramificados, típicamente ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo 30 soluciones acuosas, a menos que se establezca otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de disolvente también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo a través de cromatografía o distribución.

35 La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en el que uno empieza a partir de un compuesto que puede ser obtenido en cualquier etapa como un compuesto transitorio y se llevan a cabo las etapas perdidas, o se interrumpe el proceso en cualquier etapa, o se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza dicho material de partida en la forma de una sal o derivado del reactivo o una sal, o se produce un compuesto que se pueden obtener por medio del proceso de acuerdo con la invención y procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se empieza a partir de aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente aquí según se prefiera, particularmente como se prefiere especialmente, como se prefiere 40 principalmente, y/o como se prefiere sobre todo.

En la realización preferida, un compuesto de la fórmula I se prepara de acuerdo con o en analogía a los procesos y etapas de procesos definidas en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I, que incluye sus sales, se pueden obtener también en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente utilizado para cristalización (presentes como solvatos).

45 Preparaciones, métodos y usos farmacéuticos

La presente invención se refiere además a compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica que responde a una inhibición de la actividad de tirosina quinasa del receptor del VEGF.

50 La presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I o un N-óxido del mismo como ingrediente activo y que se puede utilizar especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas al comienzo. Las composiciones para administración enteral, tal como nasal, bucal, rectal o, especialmente administración oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa,

intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente humanos, son especialmente preferidas. Las composiciones comprenden el ingrediente activo sólo o, preferiblemente, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad a ser tratada y de la especie, su edad, peso, y condición individual, los datos farmacocinéticos individuales, y el modo de administración.

5 La presente invención se relaciona especialmente con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I, un tautómero, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas para uso en un método para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de un humano o animal, con un proceso para la preparación de las mismas (especialmente en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores) y con un método para tratar enfermedades tumorales, especialmente aquellas mencionadas aquí anteriormente.

15 La invención también se relaciona con procesos y con el uso de compuestos de fórmula I o N-óxidos de los mismos para la preparación de preparados farmacéuticos que comprenden compuestos de fórmula I o N-óxidos de los mismos como componente activo (ingrediente activo).

20 En la realización preferida, una preparación farmacéutica es adecuada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos comercialmente útiles que sufren de una enfermedad sensible a la inhibición de la angiogénesis o de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, por ejemplo psoriasis o especialmente una enfermedad neoplásica, y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o N-óxidos del mismo para la inhibición de angiogénesis o de la tirosina quinasa del receptor del VEGF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si están presentes los grupos formadores de sal, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Una composición farmacéutica para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de enfermedades neoplásicas y otras enfermedades proliferativas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano o un mamífero comercialmente útil que requiera de tal tratamiento, especialmente que sufra de tal enfermedad, que comprende como ingrediente activo en una cantidad que es profiláctica o especialmente terapéuticamente activa contra dichas enfermedades, se prefiere un compuesto novedoso de fórmula I o N-óxidos del mismo.

30 Las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente de 1% hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo, las formas de administración de dosis únicas comprenden en la modalidad preferida aproximadamente de 20% hasta aproximadamente 90% de ingrediente activo y las formas que no son del tipo de dosis únicas que comprenden en la modalidad preferida aproximadamente de 5% hasta aproximadamente 20% de ingrediente activo. Las formas de dosis unitarias son, por ejemplo, tabletas recubiertas y no recubiertas, ampollas, viales, supositorios, o cápsulas. Las formas de dosificación adicionales son, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, espumas, tinturas, labiales, gotas, aerosoles, dispersiones, etc. Los ejemplos son cápsulas que contienen aproximadamente de 0,05 g hasta aproximadamente 1,0 g de ingrediente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de mezcla convencional, procesos de granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

40 Se da preferencia al uso de soluciones del ingrediente activo, y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones acuosas isotónicas, dispersiones o suspensiones que, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador, por ejemplo manitol, se pueden elaborar antes de usarlas. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores y se preparan en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de procesos de disolución o de liofilización convencionales. Las mencionadas soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que incrementen la viscosidad, típicamente carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, o gelatinas, o también solubilizantes, por ejemplo Tween 80® [mono-oleato de polioxietilen(20)sorbitán; marca registrada de ICI Americas, Inc., EUA].

45 Las suspensiones en aceite comprenden como el componente oleoso, aceites vegetales, sintéticos, o semi-sintéticos habituales para propósitos de inyección. Al respecto, se puede hacer mención especial de esteres de ácido graso líquido que contienen como componente ácido, un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico, ácido brasídico o ácido linoleico, si se desea con la adición de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, β-caroteno o 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohol de estos esteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono y es un alcohol monovalente o polivalente, por ejemplo un alcohol mono, di o trivalente, por ejemplo metanol, etanol,

5 propanol, butanol o pentanol o los isómeros de los mismos, especialmente glicol y glicerol. Como ésteres de ácido graso, por lo tanto, se mencionan los siguientes: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxietilen glicerol de Gattefossé, París), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholólisis de aceite de semilla de albaricoque y que consisten de glicol éster de glicéridos y polietileno; Gattefossé, Francia), "Labrasol" (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholólisis de TCM y que consisten de glicéridos y un éster de polietilenglicol, Gattefossé, Francia), y/o "Migliol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados de cadena larga C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemania), pero especialmente aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soya y mas especialmente aceite de cacahuete.

10 La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo usualmente bajo condiciones estériles, tales como el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, por combinación del ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesar la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar tabletas o núcleos de tabletas.

20 Los portadores adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfato de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, y también aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo almidones de maíz, trigo, arroz o de patata, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegradores, tales como los almidones mencionados anteriormente, también carboximetil almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Excipientes adicionales son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tal como estearato de calcio o de magnesio, y/o polietilenglicol, o derivados de los mismos.

25 Los núcleos de las tabletas también pueden contar con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, a través del uso de, entre otros, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tal es como ftalato de acetil celulosa o ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.
30 También se pueden añadir tintes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de tabletas, por ejemplo para propósitos de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras que consisten de gelatina, y también cápsulas blandas selladas que consisten de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las capsulas duras pueden contener el ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como almidón de maíz, aglutinantes, y/o agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio o talco, y opcionalmente estabilizantes. En cápsulas blandas, el ingrediente activo se disuelve preferiblemente o se suspende en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etileno o propilenglicol, a los que también se puede agregar estabilizantes y detergentes, por ejemplo del tipo del éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que consisten de una combinación del ingrediente activo y una base para el supositorio. Las bases adecuadas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

45 Para administración parenteral, las soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones inyectables acuosas que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y, si se desea, estabilizantes, son especialmente adecuados. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en la forma de un liofilizado y se pueden preparar en una solución antes de administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados.

50 Soluciones tal como se utilizan, por ejemplo, para administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión.

Los conservantes preferidos son, por ejemplo, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico.

5 La invención se refiere igualmente a compuestos para uso en el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas aquí anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a una inhibición de la tirosina quinasa del receptor del VEGF o una inhibición de la angiogénesis, especialmente una enfermedad neoplásica correspondiente o también psoriasis. Los compuestos de fórmula I o N-óxidos de los mismos se pueden administrar como tales o especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas, en forma profiláctica o terapéutica, preferiblemente en una cantidad efectiva contra dichas enfermedades, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que requiera de tal tratamiento. En el caso de un individuo que tenga un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosis diaria administrada es de aproximadamente 0,05 g hasta aproximadamente 5 g, preferiblemente de aproximadamente 0,25 g hasta aproximadamente 1,5 g, de un compuesto de la presente invención.

15 La presente invención se relaciona también especialmente con el uso de un compuesto de fórmula I o N-óxidos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto de la fórmula I que se dice es el preferido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas aquí anteriormente, preferiblemente una enfermedad que responda a una inhibición de la tirosina quinasa del receptor del VEGF o una inhibición de la angiogénesis, especialmente una enfermedad neoplásica o también psoriasis, más especialmente si dicha enfermedad responde a una inhibición de la tirosina quinasa del receptor del VEGF o angiogénesis,

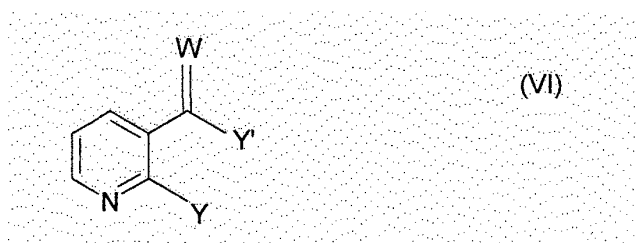
20 La cantidad de dosis preferida, composición y preparación de formulaciones farmacéuticas (medicinas) que se utilizan en cada caso se describieron anteriormente.

Materiales de partida

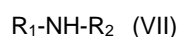
Nuevos materiales de partida y/o compuestos intermedios, así como procesos para la preparación de los mismos, son igualmente el objeto de esta invención. En la realización preferida, se utilizan tales materiales de partida y las condiciones de reacción se seleccionan para permitir la obtención de los compuestos preferidos.

25 Los materiales de partida de las fórmulas II y III se conocen, se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar en analogía a o de acuerdo con los métodos que se conocen en el arte.

Por ejemplo, un derivado piridina de la fórmula II se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VI,



30 en donde W tiene el significado dado bajo la fórmula I, Y es halógeno, preferiblemente cloro, y Y' es un grupo saliente, por ejemplo alquiltio, azida o preferiblemente halógeno, por ejemplo cloro, con un compuesto de fórmula VII,



35 en donde los radicales R_1 y R_2 tienen el significado dado anteriormente para la fórmula I. La temperatura se controla preferiblemente cuidadosamente en el transcurso de la reacción mediante enfriamiento o dilución de la mezcla de reacción y manteniéndola entre 0°C y temperatura ambiente. Opcionalmente, se agrega álcali acuoso para combinar con el grupo saliente protonado, por ejemplo HCl. La reacción, por ejemplo, se lleva a cabo al agregar la amina de fórmula VII en un disolvente inerte, como acetato de etilo, etanol, dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una solución acuosa de álcali, por ejemplo una solución de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio y opcionalmente cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, y agregar adicionalmente el compuesto de la fórmula VI en el mismo u otro disolvente inerte gota a gota a la solución alcalina de la amina VII.

40 Todos los materiales de partida restantes son bien conocidos, pueden ser preparados de acuerdo con procesos conocidos, o se pueden obtener comercialmente; en particular, se pueden preparar utilizando procesos como se describe en los Ejemplos.

En la preparación de los materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción deben, si es necesario, ser protegidos. Los grupos protectores preferidos, su introducción y su remoción se describen bajo "grupos protectores" o en los Ejemplos.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla en su alcance.

- 5 Las temperaturas se mide en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

A) Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1a: 2-Cloro-N-(3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida

- 10 Se agrega una solución de 3-aminobenzotrifluoruro (Fluka, Buchs, Suiza; 2,5 mL, 2,90 g, 18 mmol) en acetato de etilo (40 mL) a una solución acuosa agitada de hidróxido de sodio (40 mL de 1 M), a temperatura ambiente. Esta solución agitada se trata luego gota a gota durante 30 minutos con una solución de cloruro de 2-cloronicotinoilo (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra; 3,52 g, 20 mmol) en acetato de etilo seco (25 mL). Se agita luego la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavan secuencialmente con agua (2 x 100 mL), ácido clorhídrico (2 x 100 mL de 2 M),
15 agua (2 x 100 mL), solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (2 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 100 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para producir el producto sin purificar que se purifica por recristalización a partir de acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 117 - 118°C.

- 20 Los siguientes compuestos se preparan en forma análoga mediante la utilización de la amina apropiada (cuyo proveedor es por ejemplo Fluka o Aldrich, ambos de Buchs, Suiza, o mencionado en paréntesis):

Compuesto intermedio 1b: 2-Cloro-N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 173 - 174°C, utilizando 4-bromo-3-trifluorometilanilina

Compuesto intermedio 1c: 2-Cloro-N-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 167 - 169°C, utilizando 3,4-bis(trifluorometil)anilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra)

- 25 Compuesto intermedio 1d: 2-Cloro-N-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, utilizando 3-fluoro-5-trifluorometilanilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra)

Compuesto intermedio 1e: 2-Cloro-N-(trans-4-tert-butil-ciclohexil)-3-piridincarboxamida, p. f. 135 - 136°C, utilizando trans-4-tert-butil-ciclohexilamina (Lancaster Syntesis, Lancashire, Inglaterra)

- 30 Compuesto intermedio 1f: 2-Cloro-N-(cis-4-tert-butil-ciclohexil)-3-pindincarboxamida, p. f. 171 - 173°C, utilizando cis-4-tert-butil-ciclohexilamina (Lancaster Syntesis, Lancashire, Inglaterra)

Compuesto intermedio 1g: 2-Cloro-N-(4-propilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 107 - 110°C, utilizando 4-n-propilanilina

Compuesto intermedio 1h: 2-Cloro-N-(4-butilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 96 - 98°C, utilizando 4-n-butilanilina

Compuesto intermedio 1i: 2-Cloro-N-(4-pentilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 94 - 96°C, utilizando 4-n-pentilanilina

- 35 Compuesto intermedio 1j: 2-Cloro-N-(5-indazolil)-3-piridincarboxamida, p. f. 233 - 255°C, utilizando 5-aminoindazol

Compuesto intermedio 1k: 2-Cloro-N-(3-isoquinolinil)-3-piridincarboxamida, p. f. 180°C, utilizando 3-aminoisoquinolina (Maybridge Chemical Co Ltd., Inglaterra)

Compuesto intermedio 1l: 2-Cloro-N-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 140 - 141 °C, utilizando 4-fluoro-3-trifluorometilanilina

- 40 Compuesto intermedio 1m: 2-Cloro-N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 74 - 76 °C; utilizando 4-t-butilanilina

Compuesto intermedio 1n: 2-Cloro-N-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-piridincarboxamida, utilizando 3-t-butilanilina (Maybridge Chemical Co. Ltd., Inglaterra)

Compuesto intermedio 1o: 2-Cloro-N-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 104 - 105 °C, utilizando 2-fluoro-3-trifluorometilanilina

Compuesto intermedio 1p: 2-Cloro-N-(2-metil-3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 142 - 143 °C, utilizando 2-metil-3-trifluorometilanilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra)

- 5 Compuesto intermedio 1q: 2-Cloro-N-(2-metil-5-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 182 - 183 °C, utilizando 2-metil-5-trifluorometilanilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra)

Compuesto intermedio 2: 2-Cloro-N-[4-(1-propinil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 10 Una solución agitada de 4-bromoanilina (0,86 g, 5,0 mmol) en tolueno seco (50 mL) se purga con argón durante 10 minutos. Luego se agregan tributil-1-propinilestanano (2,5 g, 6,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,15 g) y la mezcla resultante se calienta a 100°C durante 10 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfría, se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 4-(1-propinil)benzenamina sin purificar como un aceite. El aceite se disuelve en acetato de etilo (15 mL), se agrega a una solución acuosa agitada de hidróxido de sodio (12 mL de 1 M), a temperatura ambiente. Esta solución agitada se trata luego gota a gota durante 30 minutos con una solución de cloruro de 2-cloronicotinoilo (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra; 1,06 g, 6 mmol) en acetato de etilo seco (20 mL). La mezcla resultante se agita luego durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrae luego con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos combinados se lavan secuencialmente con agua (2 x 40 mL), solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (2 x 40 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 40 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para producir el producto sin purificar que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetato de etilo al 50% como eluyente en hexano y se recristaliza a partir de éter-hexano para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color beige, p. f. 136 - 138 °C.

B) Ejemplos

Ejemplo de referencia 1: 2-[[2-(4-Piridil)etil]amino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 25 Se agrega 4-Piridinetanamina (Maybridge Chemical Co, Cornwall, Inglaterra; 0,31 g, 2,5 mmol) a una mezcla agitada de 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (compuesto intermedio 1a; 0,90 g, 3 mmol), carbonato de potasio en polvo (0,35 g, 2,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,48 g, 2,5 mmol) en dimetilformamida (10 mL). Luego se purga la mezcla resultante con argón y se calienta posteriormente a 100°C bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se enfría, se trata con agua (100 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 80 mL). Los extractos combinados se lavan con una solución acuosa de amoníaco (2 x 50 mL al 10%), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para producir el producto sin purificar que es se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo y se recristaliza a partir de acetato de etilo-hexano para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 128 - 138°C.

Ejemplo de referencia 2: 2-[(4-Piridil)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 35 Se agita una mezcla del compuesto intermedio 1a (6,00 g, 20 mmol) y 4-piridinmetanamina (30 mL) a 150°C durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla fría se diluye con acetato de etilo (100 mL) y se extrae con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 mL), seguido por agua (4 x 50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La solución de acetato de etilo se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo y se recristaliza de 2-propanol-diisopropileter para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 152 - 153°C.

Los compuestos de los Ejemplos 3 - 16 se preparan mediante un método análogo a aquel descrito en los Ejemplos 1 y 2, mediante la utilización de la amina apropiada y opcionalmente los métodos de preparación convencionales adicionales (por ejemplo desmetilación con yoduro de trimetilsililo):

- 45 **Ejemplo de Referencia 3:** 2 - [(2-metil-4-piridil) metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridina-carboxamida; p. f. 144 - 142 °C

Ejemplo de Referencia 4: (a) 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 89 - 90 °C

(b) 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 185 °C

- Ejemplo de Referencia 5:** 2-[(3-metoxifenil)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida
- Ejemplo de Referencia 6:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 194 - 196 °C
- 5 **Ejemplo de Referencia 7:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 195 - 196 °C
- Ejemplo 8:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-(trans-4-terc-butil-ciclohexil)-3-piridincarboxamida, p. f. 165 - 167 °C
- Ejemplo de Referencia 9:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[4-(N-propil) fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 147 - 149 °C
- Ejemplo de Referencia 10:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-[4-(n-butil) fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 107 - 108 °C
- Ejemplo de Referencia 11:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-[4-(N-pentil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 106 - 107 °C
- 10 **Ejemplo de Referencia 12:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-[4-(1-propinil)fenil]-3-piridinacarboxamida, p. f. 216 - 221 °C
- Ejemplo 13:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-(5-indazolil)-3-piridincarboxamida, p. f. 225 - 230 °C
- Ejemplo 14:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-(3-isoquinolinil)-3-piridincarboxamida, p. f. 191 - 195 °C
- Ejemplo de Referencia 15:** clorhidrato de 2-(fenil-metilamino)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 203 - 207 °C
- 15 **Ejemplo de Referencia 16:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 172 - 173 °C
- Ejemplo de Referencia 17:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[4-(terc-butil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 186 - 187 °C
- Ejemplo de Referencia 18:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[3-((terc-butiletil)fenil)-3-piridincarboxamida, p. f. 162 - 163 °C
- 20 **Ejemplo de Referencia 19:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 137 - 140 °C
- Ejemplo de Referencia 20:** 2-[(4-piridil) metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 164 - 165 °C
- Ejemplo de Referencia 21:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 146 - 147 °C
- 25 **Ejemplo de Referencia 22:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 155 - 156 °C
- Ejemplo 23:** 2-[(4-piridil)metilamino]-N-(cis-4-terc-butil-ciclohexilo)-3-piridincarboxamida, p. f. 103 - 106 °C
- Ejemplo de Referencia 24:** 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 123 - 125 °C
- 30 **Ejemplo de Referencia 25:** 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 107 - 108 °C
- Ejemplo de Referencia 26:** 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 144 - 146 °C
- 35 **Ejemplo de Referencia 27:** 2-[(1-oxo-4-piridil)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 169 - 171 °C
- Ejemplo de Referencia 28:** 2-[3-(N-metil-carboxamido)fenil]metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 5 Se agita una mezcla de 2-amino-N-(3-trifluorometilfenil)-3-piridincarboxamida (0,56 g, 2,0 mmol), 3-formil-N-metilbenzamida (0,50 g, 2,4 mmol) y ácido acético (0,5 mL) en metanol (50 mL) a 25°C bajo una atmósfera de argón durante 12 horas. Se agrega cianoborohidruro de sodio (0,40 g al 90%, 5,75 mmol) en porciones durante 30 minutos y se agita la mezcla durante 8 horas, luego se diluye con diclorometano (100 mL) y se trata con una solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (50 mL). La mezcla se agita durante 5 minutos adicionales y se filtra para producir el producto crudo que se purifica por cristalización a partir de isopropanol para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 208 - 210 °C.

Ejemplo de Referencia 29: 2-[(1-Metil-piridin-2(1H)-on-5-il)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 10 Se calienta 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida a 140 °C durante 18 horas para producir el producto crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente etanol al 10% en diclorometano y se recrystaliza a partir de acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color beige, p. f. 224 - 225°C.

Ejemplo de Referencia 30: 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-propinil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 15 Se purga una solución agitada de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 24; 0,96 g, 2,0 mmol) en tolueno seco (50 mL) con argón durante 20 minutos a 40°C. Luego se agregan tributil-1-propinilestanano (1,0 g, 2,4 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (60 mg) y la mezcla resultante se calienta a 100°C durante 30 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfría luego, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 mL de 0,1 M) y se purga con aire durante 2 horas. La mezcla resultante se diluye luego con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lava luego secuencialmente con agua (2 x 40 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 40 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para producir el producto crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente acetato de etilo al 50% en hexano y se recrystaliza a partir de éter-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo pálido, p. f. 109 - 111°C.

- 25 Los compuestos de los Ejemplos 31 - 32 se preparan mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 30 mediante la utilización del bromuro de arilo apropiado:

Ejemplo de Referencia 31: 2-[(4-Piridil)metilamino]-N-[4-propinil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 213 - 217 °C utilizando 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 20).

- 30 **Ejemplo de Referencia 32:** 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-[4-propinil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 211 - 218 °C utilizando 2-[(piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 35).

Ejemplo de Referencia 33: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

- 35 Una mezcla de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 4; 1,4 g, 3,5 mmol) y yoduro de trimetilsililo (Fluka, Buchs, Suiza; 1,4 mL, 10,3 mmol) en cloroformo (30 mL) se agita a 60°C durante 28 horas. La mezcla enfriada se trata luego con metanol (2 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se trata con una solución acuosa de amoníaco (100 mL al 10%) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavan con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secan (Na₂SO₄), se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por recrystalización a partir de acetato de etilo caliente para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 200 - 202 °C.

- 40 Los compuestos de los Ejemplos 34 - 38 se preparan mediante un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 mediante la utilización de la metoxipiridina apropiada:

- 45 **Ejemplo de Referencia 34:** 2-[(3-hidroxifenil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 143 - 146 °C mediante la utilización de 2-[(3-metoxifenil)metilamino]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 5)

Ejemplo de Referencia 35: 2-[(piridin-2(1H)-en-5-il)metil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 202 - 205 °C mediante la utilización de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 24)

Ejemplo de Referencia 36: 2-[(piridin-2(1H)-en-5-il)metil]amino-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 219 - 222 °C mediante la utilización de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 25)

5 **Ejemplo de Referencia 37:** 2-[(piridin-2(1H)-en-5-il)metil]amino-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 196 - 201 °C mediante la utilización de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 26)

Ejemplo de Referencia 38: 2-[(piridin-2(1H)-en-5-il)metil]amino-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida, p. f. 220 - 224 °C mediante la utilización de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 39)

10 **Ejemplo de Referencia 39:** 2-[(6-Metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

Una solución de 2-[(6-metoxipirid-3-il)metilamino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 30; 1,87 g, 4,25 mmol) en metanol (100 mL) se hidrogena a presión atmosférica sobre 5% de platino sobre carbón (0,4 g) a 22°C. La cantidad calculada de hidrógeno se recoge en 13 horas. La mezcla se filtra luego y el disolvente se evapora a presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por recristalización a partir de diclorometano-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro, p. f. 51 - 61 °C.

15 **Ejemplo de Referencia 40:** 2-[(4-Piridil)metil]amino-N-[4-(n-propil)-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida; p. f. 147 - 149 °C se obtiene de forma análoga el Ejemplo 39, utilizando 2-[(4-piridil)metilamino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida (Ejemplo 31)

20 **Ejemplo 41:** Los siguientes compuestos se pueden obtener de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo 41a: 2-[(4-Piridil)metil]amino-N-(5-tiazolil)-3-piridincarboxamida

Ejemplo de Referencia 41b: 2-[(4-Hidroxifenil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41c: 2-[(4-Piridil)metil]amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41d: 2-[(6-Metoxi-3-piridil)metil]amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridincarboxamida

25 **Ejemplo 41e:** 2-[(6-Metoxi-3-piridil)metil]amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41f: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41g: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-(benzo[d]pirazol-5-il)-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41h: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-(cis-4-terc-butil-ciclohexil)-3-piridincarboxanzida

Ejemplo 41i: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-(trans-4-terc-butil-ciclohexil)-3-piridincarboxamida

30 **Ejemplo de Referencia 41j:** 2-[(1-Oxido-4-piridil)metilamino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

Ejemplo de Referencia 41k: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-[4-etil-3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

Ejemplo de Referencia 41l: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il)metil]amino-N-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

Ejemplo de Referencia 41m: 2-[(1-Metil-piridin-2(1H)-on-5-il)metilamino]-N-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

35 **Ejemplo 42:** Cápsulas blandas

Se preparan 5000 capsulas blandas de gelatina, cada una con un ingrediente activo de 0,05 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos anteriores, como sigue:

Composición

ES 2 490 191 T3

Ingrediente activo 250 g

Lauroglicol 2 litros

5 Proceso de preparación: Se suspende el ingrediente activo pulverizado en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μm . Luego se introducen porciones de 0,419 g de la mezcla en cápsulas blandas de gelatina utilizando una maquina de relleno de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula I



en donde

5 n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

10 R₂ representa un grupo cicloalquilo, o un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionados entre amino, amino mono o disustituidos, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfuro, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinito inferior, fenilsulfinito inferior, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito inferior, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo inferior, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo inferior, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenilo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

20 X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionado de amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfuro, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinito inferior, fenilsulfinito inferior, fenil-alquilsulfinito inferior, alquilfenilsulfinito inferior, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo inferior, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo inferior, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquilenilo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

y en donde

30 "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluye un máximo de 7 átomos de carbono, siendo los radicales ya sea lineales o ramificados con una ramificación sencilla o múltiple,

hidroxilo eterificado significa alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, feniloxi o halógeno-alcoxi inferior,

hidroxilo esterificado es un alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, alcoxycarboniloxi inferior, o fenil-alcoxycarboniloxi inferior,

carboxi esterificado es alcoxycarbonilo inferior, fenil-alcoxycarbonilo inferior, o feniloxycarbonilo,

35 o de un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor líquido o sólido.

2. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R_2 representa un grupo heteroarilo mono o bicíclico.
- 5 3. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho grupo R_2 heteroarilo mono o bicíclico es insaturado en el anillo que enlaza al radical heteroarilo con el resto de la molécula en la fórmula I, y en donde el anillo de enlazamiento tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 10 4. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho heteroarilo mono o bicíclico puede ser no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo, o un N-óxido de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
- 15 5. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho cicloalquilo R_2 está sustituido o no sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo, o un N-óxido de los mismos.
6. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:
- n es 1;
- W es O;
- R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;
- X es piridilo o fenilo;
- 20 R_3 es hidrógeno,
- R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- o un N-óxido del mismo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de este tipo.
- 25 7. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X es 3 o 4-piridilo; o un N-óxido el mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.
8. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,
- en donde
- 30 n es de 1 hasta e incluyendo 3;
- W es O o S;
- R_1 y R_3 representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;
- R_2 representa ciclohexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]pirazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; y
- 35 en donde cada radical R_2 puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno;
- R y R' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;
- X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso está no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

9. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

5 en donde

n es 1 o 2;

W es O;

R₁ y R₃ representan hidrógeno,

10 R₂ representa ciclohexilo, indazolilo, tiazolilo o isoquinolinilo, que en cada caso está no sustituido o mono o disustituido por alquilo inferior o alquinilo inferior; y en donde cada radical R₂ puede ser no sustituido o mono o polisustituido con halógeno;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo o quinolilo, que en cada caso es no sustituido o mono o polisustituido por oxo, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

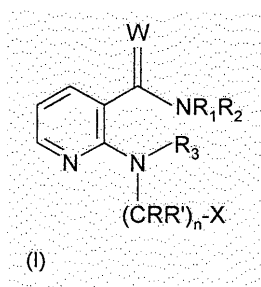
15 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

10. El uso como el reivindicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde el uso es el tratamiento de tumores sólidos.

20 11. El uso como el reivindicado en la reivindicación 10, de un compuesto de la fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde el tumor sólido es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi.

12. Un compuesto de la fórmula I



en donde

25 n es de 1 hasta e incluyendo 6;

W es O o S;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

30 R₂ representa un grupo cicloalquilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionados entre amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfuro,

alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquileo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

5 R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

X representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono o bicíclico que comprende uno o más átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de oxígeno y azufre, cuyos grupos en cada caso están no sustituidos o sustituidos por hasta tres sustituyentes, seleccionado de amino, amino mono o disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido, alqueno inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoilo, benzoilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-disustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halógeno-alquilmercapto inferior, halógeno-alquilsulfonilo inferior, dihidroxiboro (-B(OH)₂), heterociclilo, y dioxi alquileo inferior enlazado a átomos de C adyacentes del anillo;

y en donde

"inferior" denota un radical que tiene hasta e incluye un máximo de 7 átomos de carbono, siendo los radicales ya sea lineales o ramificados con una ramificación sencilla o múltiple,

hidroxilo eterificado significa alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, feniloxi o halógeno-alcoxi inferior,

20 hidroxilo esterificado es un alcaniloxi inferior, benzoiloxi, alcoxycarbonilo inferior, o fenil-alcoxycarbonilo inferior,

carboxi esterificado es alcoxycarbonilo inferior, fenil-alcoxycarbonilo inferior, o feniloxycarbonilo, o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto,

con la condición de que el compuesto para la fórmula (I) no sea:

25 N-(2-cloro-3-piridinil)-2-[[4-metoxifenil]metil]amino]-3-piridincarboxamida,

N-(2-cloro-3-piridinil)-2-amino[(fenil)metil]-3-piridincarboxamida, o

N'-(2-cloro-3-piridinil-N-metil-2-[(fenil)metil]amino)-3-piridincarboxamida.

30 13. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho grupo heteroarilo mono o bicíclico R₂ es insaturado en el anillo que enlaza al radical heteroarilo al resto de la molécula en la fórmula I, y en donde el anillo de enlazamiento tiene 5 a 7 átomos en el anillo; o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

35 14. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en donde dicho heteroarilo mono o bicíclico puede estar no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo; o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

15. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho cicloalquilo R₂ está no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo, o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

16 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde:

40 n es 1;

W es O;

R₁ y R₃ representan independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo inferior o acilo inferior;

X es piridilo o fenilo;

R₃ es hidrógeno;

R y R' son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

o un N-óxido del mismo,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

17. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde X es 3 o 4-piridilo; o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

10 18. Una preparación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, y al menos otro agente terapéutico que es un compuesto citotóxico o citostático.

20. Una combinación como se reivindica en la reivindicación 21, de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, y al menos otro agente quimioterapéutico.

15 21. Una combinación como se reivindica en la reivindicación 20, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona de: un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de proteína quinasa, un inhibidor de la proteína serina / treonina quinasa, un inhibidor de la proteína quinasa C o de la proteína tirosina quinasa, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, una citoquina, un regulador negativo de crecimiento, TGF-β o IFN-β, un inhibidor de aromatasa, un citostático clásico, y un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con
20 una proteína fosforilada.

22. Un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, para uso en el tratamiento de un tumor sólido o líquido.

23. Una combinación como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 19 - 21, para uso en el tratamiento de un tumor sólido o líquido.