

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 492 538**

(51) Int. Cl.:

**C07D 213/74** (2006.01)  
**C07D 213/82** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2004 E 04754512 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1633712**

---

(54) Título: **Derivados aminoamida de seis miembros como inhibidores de la angiogénesis**

(30) Prioridad:

**16.06.2003 US 478937 P**  
**02.06.2004 US 859733**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.09.2014**

(73) Titular/es:

**CHEN, GUOQING PAUL (100.0%)**  
**515 OAKBURY COURT**  
**THOUSAND OAKS, CA 91360, US**

(72) Inventor/es:

**CHEN, GUOQING PAUL**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 492 538 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 aminoamida de seis miembros como inhibidores de la angiogénesis

## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados aminoamida de seis miembros, con procedimientos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo, con métodos para el tratamiento de estados de enfermedad asociados a la angiogénesis y/o a una mayor permeabilidad vascular, con su uso como medicamentos y con su utilización en la fabricación de medicamentos para uso en la producción de efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular en animales de sangre caliente, tales como los humanos.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La angiogénesis normal desempeña un importante papel en una variedad de procesos, incluyendo el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. Se ha asociado una angiogénesis no deseable o patológica a estados de enfermedad, incluyendo la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide y el ateroma. La angiogénesis tumoral, la formación de nuevos vasos sanguíneos y su permeabilidad están primariamente reguladas por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (derivado de tumores), que actúa a través de al menos dos receptores diferentes: VEGF-R1 (tirosina kinasa de tipo fms, Flt-1) y VEGF-R2 (región del dominio de kinasa, KDR/kinasa-1 de hígado fetal, Flk-1). El receptor de VEGF KDR es altamente específico para las células endoteliales vasculares (para una revisión, véanse: Farrara y col., *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld y col., *FASEB J.* 1999, 13, 9).

25 VEGF, y más específicamente VEGF-A, existe en la especie humana en tres isoformas (a través de un ayuste alternativo), que se denominan según el número de residuos de aminoácidos: VEGF121, VEGF165 y VEGF189. Estas isoformas tienen distintas propiedades funcionales en términos de unión a heparina y difusibilidad. Un factor relacionado, el factor de crecimiento placentario (PIGF), sólo se une a VEGF-R1/Flt-1.

30 La expresión de VEGF es inducida por hipoxia (Shweiki y col., *Nature* 1992, 359, 843), así como por una variedad de citoquinas y factores de crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$ .

35 Los receptores de VEGF unidos a membrana aparecen sobre la superficie de células endoteliales activadas y poseen un dominio de tirosina-kinasa intracelular, que es necesario para la transducción de señal intracelular. Se piensa que el dímero VEGF induce, al unirse, una dimerización de dos moléculas de receptor, para dar lugar a autofosforilación de la porción intracelular de los receptores y a la posterior unión de proteínas que contienen SH<sub>2</sub>. Se ha demostrado la posterior fosforilación (activación) de la fosfolipasa C, la fosfatidilinositol-3 kinasa y la proteína activadora de la Ras GTPasa (GAP).

45 Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de un modo paracrino y, gracias al mejor aporte de sangre, acelera el crecimiento tumoral. Una mayor expresión de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Se ve una evidencia directa del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Se consiguió esto con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes VEGFR-2 negativos dominantes que inhibían la transducción de señal y con técnicas de ARN VEGF antisentido. Todos los enfoques condujeron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma o de otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de una inhibición de la angiogénesis tumoral.

55 Tres mecanismos principales tienen una importante participación en la actividad de los inhibidores de la angiogénesis contra tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente de los capilares, hacia tumores vasculares en reposo, con el resultado de que no hay un crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se alcanza entre muerte y proliferación celular; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando así el efecto estimulante del crecimiento paracrino ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente revisten los vasos.

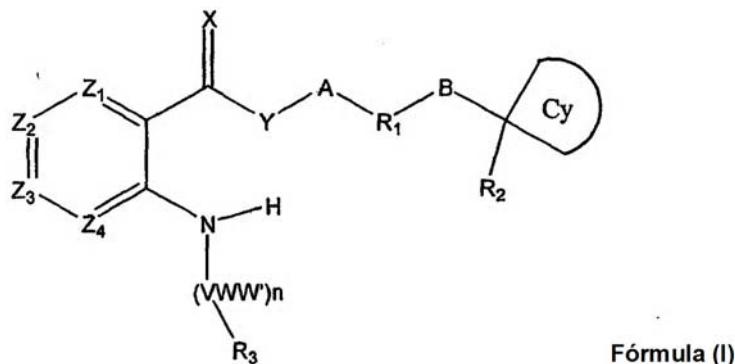
60 La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que sorprendentemente inhiben el efecto de la tirosina kinasa del receptor de VEGF, una propiedad que tiene valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados a la angiogénesis y/o a una mayor permeabilidad vascular, tales como el cáncer, la diabetes, la psoriasis, la artritis reumatoide, el sarcoma de Kaposi, el hemangioma, las nefropatías agudas y crónicas, el ateroma, la reestenosis arterial, la enfermedad autoinmune, la inflamación aguda, la formación de cicatrices y las adhesiones

excesivas, el linfoedema, la endometriosis, el sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de los vasos retinianos, así como otras angiogénesis y sus enfermedades relacionadas.

5 Se desvelan ejemplos de derivados del ácido antranílico y del ácido nicotínico que son similares en cuanto a estructura a los de la presente solicitud en las siguientes solicitudes de patente: WO 02066470, WO 02068406, WO 0027819, WO 0027820, WO 0155114, WO 0185671, WO 0185691 y WO 0185715.

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se relaciona con nuevos derivados aminoamida de seis miembros de fórmula (I)



donde

15 X es O o S;  
 Y es N(R<sub>4</sub>)-;  
 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son independientemente CR<sub>5</sub> o N;  
 A es un enlace directo,  
 20 B es seleccionado entre un enlace directo, alquilenilo inferior, alquenlenilo inferior, -O-, -N(R<sub>4</sub>)-, -C(O)N(R<sub>4</sub>)-, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)-, -N(R<sub>4</sub>)C(O)-, -N(R<sub>4</sub>)C(O)-, -N(R<sub>4</sub>)C(O)N(R<sub>4</sub>)-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)N(R<sub>4</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-, -N(R<sub>4</sub>)S(O)-, N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>4</sub>)S(O)N(R<sub>4</sub>)- y N(R<sub>4</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)-;  
 R<sub>1</sub> es fenilo;  
 Cy es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclico;  
 25 R<sub>2</sub> es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> ciano, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> hidroxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxialcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> amino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarboniloxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> arilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoheterociclico y C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilheterociclico; donde cualquiera de los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir, monosustituido o posiblemente disustituido por alquilo inferior;  
 30 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se combinan entre sí como un espiroanillo G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar saturados o parcialmente saturados y sin substituir o mono- o polisustituidos;  
 R<sub>3</sub> es CH<sub>2</sub>;  
 35 n es un número entero de 0 a 6;  
 R<sub>3</sub> es un heterociclico o un arilo;  
 R<sub>4</sub> es H o un alquilo inferior;  
 R<sub>5</sub> es H, halógeno o alquilo inferior;  
 40 o un N-óxido o un posible tautómero de los mismos;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

#### 45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a nuevos compuestos que pueden inhibir la tirosina kinasa de los receptores de VEGF y al uso de estos compuestos para la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o angiogénicas neoplásicas o proliferativas o crónicas que están causadas por una angiogénesis excesiva o inapropiada en un mamífero que tenga necesidad de ello.

En los compuestos de fórmula (I),

X es O o S, preferiblemente O;

Y es  $-N(R_4)-$ , preferiblemente  $-NH-$ ;

5 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>4</sub> son independientemente CR<sub>5</sub> o N; preferiblemente, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son C y Z<sub>4</sub> es C o N, como un anillo de fenilo o de piridilo eventualmente substituido hasta tres veces independientemente por R<sub>5</sub>;

A es un enlace directo,

B es seleccionado entre un enlace directo, alquilenilo inferior, alquenlenilo inferior, -O-,  $-N(R_4)-$ ,  $-C(O)N(R_4)-$ ,  $-OC(O)N(R_4)-$ ,  $-N(R_4)C(O)-$ ,  $-N(R_4)(O)O-$ ,  $-N(R_4)C(O)N(R_4)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)N(R_4)-$ ,  $-S(O)_2N(R_4)-$ ,

10  $-N(R_4)S(O)-$ ,  $-N(R_4)S(O)_2-$ ,  $-N(R_4)S(O)N(R_4)-$  y  $-N(R_4)S(O)_2N(R_4)-$ , preferiblemente entre un enlace directo o alquilenilo inferior;

R<sub>1</sub> es fenilo;

C es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclico, preferiblemente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, lactama de 4 a 7 miembros y lactona;

15 R<sub>2</sub> es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> ciano, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> hidroxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxialcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> amino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarboniloxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> arilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoheterociclico y C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilheterociclico; donde cualquiera de los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y grupos amino anteriores pueden estar eventualmente sin substituir, monosubstituidos o posiblemente disubstituidos por alquilo inferior; preferiblemente,

20 R<sub>2</sub> es seleccionado entre ciano, metilenoxometilo, metilenhidroxi, metilenamino, metilen-N,N-dimetilamino, metilenazetidina, metilenpirrolidina, metilenpiperidina, metilenmorpholina, metilenpiperazina, N-metilmetilenpiperazina, carbonil-N,N-dimetilamino y carbonil-N-metilpiperazina;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se combinan entre sí como un espiroanillo G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar presentes saturados o parcialmente saturados y sin substituir o mono- o polisubstituidos; preferiblemente, G es seleccionado entre un anillo de heterociclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, que puede estar sin substituir o mono- o polisubstituido independientemente por halógeno o R<sub>2</sub>;

30 V W W' es CH<sub>2</sub>;

n es un número entero de 0 a 6, preferiblemente 0, 1, 2 ó 3;

35 R<sub>3</sub> es un heterociclico o un arilo, preferiblemente seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, indazol, indolinona y fenilo;

R<sub>4</sub> es H o un alquilo inferior, preferiblemente H;

R<sub>5</sub> es H, halógeno o alquilo inferior, preferiblemente H o fluoro;

40 o un N-óxido o un posible tautómero de los mismos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término "alquilenilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye de 1 a 6 radicales -CH<sub>2</sub>- saturados.

45 El término "alquenlenilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos alquilenilo inferior, como se ha definido anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, tales como -CH<sub>2</sub>-CH=H-.

50 El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye fluoroo, cloro, bromo o yodo, tal como fluoro y cloro.

El término "halógeno-alquilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye alquilo substituido con de 1 a 6 halógenos, tal como trifluorometilo.

55 El término "alquilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de 1 a 6 carbonos que tienen restos lineales o ramificados, incluyendo, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

60 El término "alquenilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos alquilo inferior, como se ha definido anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, tales como -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

65 El término "alquinilo inferior", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos alquilo inferior, como se ha definido anteriormente, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, tales como -CH<sub>2</sub>-acetileno.

- El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos -O-alquilo inferior, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tales como metoxi y etoxi.
- 5 El término "alcoxialcoxi", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos -O-alquil inferior-O-alquilo inferior, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tales como -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.
- 10 El término "C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye cero carbonos y alquilo inferior, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 15 El término "amino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -NH<sub>2</sub>, un grupo -NH-alquilo inferior o un grupo -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tales como metilamina y dimetilamina.
- 20 El término "alcoxiamino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -O-alquil inferior-NH<sub>2</sub>, un grupo -O-alquil inferior-NH-alquilo inferior o un grupo -O-alquil inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tales como -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.
- 25 El término "carboxialquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -C(O)O-alquilo inferior como un grupo éster, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tal como -C(O)OCH<sub>3</sub>.
- 30 El término "carbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -C(O)-alquilo inferior como un grupo cetona, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tal como -C(O)CH<sub>3</sub>.
- 35 El término "oxicarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -OC(O)-alquilo inferior como un grupo éster, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, tal como -OC(O)CH<sub>3</sub>.
- 40 El término "carboxi", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -C(O)OH.
- 45 El término "carbonilamino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -C(O)NH<sub>2</sub>, un grupo -C(O)NH-alquilo inferior o -C(O)N(alquilo inferior)<sub>2</sub> como un grupo amida, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 50 El término "oxicarbonilamino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH-alquilo inferior u -OC(O)N(alquilo inferior)<sub>2</sub> como un grupo carbamato, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 55 El término "aminocarbonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -NHC(O)- o -N(alquil inferior)-C(O)-alquilo inferior como un grupo amida, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 60 El término "aminocarboniloxialquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -NHC(O)O-alquilo inferior o -N(alquil inferior)-C(O)O-alquilo inferior como un grupo carbamato, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 65 El término "aminocarbonilamino", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -N(alquil inferior)C(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo inferior), -NHC(O)N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -N(alquil inferior)C(O)NH(alquilo inferior) o -N(alquil inferior)C(O)N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, como una urea, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 70 El término "aminosulfonilalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, donde alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.
- 75 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, y está sin substituir o substituido por uno, dos o tres substituyentes seleccionados entre halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> ciano, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> hidroxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxialcoxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> amino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxi, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carboxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> carbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarboniloxialquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilamino, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminosulfonilalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> arilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilarilo, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> heterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> oxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alcoxiheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoheterociclico, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> aminoalquilheterociclico,

- 5       $C_0\text{-}C_6$  fenilo,  $C_0\text{-}C_6$  fenoxy,  $C_0\text{-}C_6$  feniltio,  $C_0\text{-}C_6$  fenil-alquil inferior-tio,  $C_0\text{-}C_6$  sulfinilo,  $C_0\text{-}C_6$  fenil- $C_0\text{-}C_6$  sufinilo,  $C_0\text{-}C_6$  sulfonilo,  $C_0\text{-}C_6$  fenil- $C_0\text{-}C_6$  sulfonilo y  $C_0\text{-}C_6$  heterociclico; donde cualquiera de los grupos  $C_1\text{-}C_6$  y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir o monosustituido o puede estar disustituido por alquilo inferior; arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático, tal como un anillo saturado o parcialmente saturado, tal como tetrahidronaftilo.
- 10     El término "oxiarilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -O- arilo, donde arilo es como se ha definido anteriormente.
- 15     El término "alcoxiarilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -O- alquil inferior-arilo, donde alquilo inferior y arilo son como se ha definido anteriormente.
- 20     El término "aminoarilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo aminoarilo, donde amino y arilo son como se ha definido anteriormente.
- 25     El término "aminoalquilarilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo amino-alquil inferior-arilo, donde amino, alquilo inferior y arilo son como se ha definido anteriormente.
- 30     El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono del anillo, incluyendo, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar eventualmente substituidos una o más veces con substituyentes seleccionados entre el grupo definido anteriormente como substituyentes para el arilo, preferiblemente halógeno o alquilo inferior.
- 35     El término "cicloalquenilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye grupos cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.
- 40     El término "heterociclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye anillos no aromáticos, simples y fusionados que adecuadamente contienen hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno de los cuales es independientemente seleccionado entre O, N y S, y cuyos anillos pueden estar sin sustituir o independientemente substituidos por, por ejemplo, hasta tres substituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 4 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos de anillo. Un sistema de anillos heterocíclicos fusionados puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir sólo un anillo heterocíclico, que puede estar parcialmente saturado o saturado. El heterociclico incluye sistemas de anillos heteroaromáticos mono-, bi- y tricíclicos que contienen hasta cuatro, preferiblemente 1 ó 2, heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado entre O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos de anillo. Un sistema de anillo bicíclico o tricíclico puede incluir un anillo carbocíclico. El anillo carbocíclico incluye un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo o arilo. Como ejemplos de grupos heterociclico, se incluyen pirrolidina, pirrolidinona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, imidazolidina, pirazolidina, hidantoína, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrol, indol, pirazol, indazol, trizol, benzotrizol, imidazol, benzoimidazol, tiofeno, benzotiofeno, tiozol, benzotiozol, furano, benzofurano, oxazol, benzoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, trizina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzotetrahidrofurano, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y metilendioxifenilo. Los anillos heterocíclicos pueden estar eventualmente substituidos con substituyentes seleccionados entre el grupo definido anteriormente como substituyentes para el arilo.
- 45     El término "oxiheterociclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -O- heterociclico, donde heterociclico es como se ha definido anteriormente.
- 50     El término "alcoxiheterociclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo -O- alquil inferior-heterociclico, donde alquilo inferior y heterociclico son como se ha definido anteriormente.
- 55     El término "aminoheterociclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo aminoheterociclico, donde amino y heterociclico son como se ha definido anteriormente.
- 60     El término "aminoalquilheterociclico", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique algo diferente, incluye un grupo amino-alquil inferior-heterociclico, donde amino, alquilo inferior y heterociclico son como se ha definido anteriormente.
- 65     Un compuesto de fórmula (I) puede ser administrado solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, tomando la forma la posible terapia de combinación de combinaciones fijas, o escalonando la administración de un compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes terapéuticos o dándolos independientemente unos de otros, o mediante la administración combinada de combinaciones fijas y de uno o más de otros agentes terapéuticos. Un compuesto de fórmula (I) puede además ser administrado especialmente para

terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica o una combinación de éstas. Es igualmente posible la terapia a largo plazo, como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se ha descrito anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente tras la regresión tumoral, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes de riesgo.

- 5 Un compuesto según la invención no sólo está destinado al tratamiento de humanos, sino también al tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo, de animales de utilidad comercial. Dicho compuesto puede ser también utilizado como patrón de referencia en los sistemas de ensayo descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.
- 10 Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica, e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, v.g., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, y con ácidos orgánicos, v.g., ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales, por ejemplo en el aislamiento o la purificación de compuestos de fórmula (I), y se incluyen en el alcance de esta invención.
- 15 Los compuestos de esta invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, pueden estar eventualmente hidratados o solvatados. Esta invención incluye en su alcance hidratos estequiométricos, así como compuestos que contienen una cantidad variable de agua.
- 20 La invención se extiende a todas las formas isoméricas, incluyendo los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros y sus mezclas, v.g., racematos. Se pueden separar o resolver las diferentes formas isoméricas unas de otras por métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero dado por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecíficas o asimétricas.
- 25 Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden ser empleadas para preparar profármacos farmacéuticamente aceptables no tóxicos de los compuestos amparados por la Fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de solventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que pueden ser utilizados para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y sulfóxido de dimetilo.
- 30 Los compuestos de Fórmula general (I) pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral, inhalatoria o mediante spray o rectal, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración oral en forma de píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastilla para chupar, trocisco o similar resulta particularmente preferida. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (v.g., intravenosa), intramuscular, espinal o intratecal o una inyección similar o técnicas de infusión. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula general I y un soporte farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de Fórmula general I en asociación con uno o más soportes y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de Fórmula general I pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.
- 35 Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con objeto de disponer de preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Las tabletas contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin revestir o pueden ser revestidas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y así aportar una acción mantenida a lo largo de un período mayor de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina duras, donde el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, donde el principio activo está mezclado con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátilo natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como polioxietileno monooleato de sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener preparaciones orales palatables. Estas composiciones pueden ser conservadas por adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Son ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de éstos. Pueden ser agentes emulsionantes adecuados las gomas naturales, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, los fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno monooleato de sorbitán. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes y saborizantes.
- Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.
- Los compuestos pueden también ser administrados en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal o vaginal, y que, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen la manteca de cacao y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados, se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.
- Los compuestos de la invención pueden ser también administrados transdérmicamente usando métodos conocidos para los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo: Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., 1987; Lipp y col., WO 94/04157, 3 Mar. 94).
- Los compuestos de Fórmula general (I) pueden ser administrados parenteralmente en un medio estéril. Se puede suspender o disolver en el vehículo el fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración usada. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes, tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón.
- Para administración a animales no humanos, también se puede añadir la composición al pienso o al agua de bebida del animal. Será conveniente formular estas composiciones para el pienso y el agua de bebida de los animales de tal

forma que el animal ingiera una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. También será conveniente presentar la composición como una premezcla para adición al pienso o al agua de bebida.

Para todos los regímenes de uso desvelados en el presente documento para los compuestos de fórmula I, el régimen de dosificación oral diaria será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria será preferiblemente de 0,01 a 200 mg administrados de una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, aunque sin limitación, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a las proteínas del suero y semividas deseables *in vitro* e *in vivo*.

Se pueden usar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Como ensayos usados para predecir la biodisponibilidad, se incluye el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede usar la toxicidad para hepatocitos cultivados para predecir la toxicidad de los compuestos. Se puede predecir la penetración a través de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos a partir de los niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio a los que se administra el compuesto por vía intravenosa.

Se puede predecir la unión a las proteínas del suero a partir de ensayos de unión a albúmina. Se describen dichos ensayos en una revisión de Oravcová y col. (Journal of Chromatography B (1996), volumen 677, páginas 1-27).

La semivida de un compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación del compuesto. Se pueden predecir las semividas *in vitro* de los compuestos mediante ensayos de semivida microsomal como describen Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition (1998), volumen 26, páginas 1120-1127).

Se puede realizar el ensayo de inhibición de la tirosina kinasa de receptores *in vitro* combinando las siguientes referencias:

40 Edwards M., International Biotechnology Lab. 5 (3), 19-25, 1987  
Oncogene, 1990, 5 : 519-524

The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King y R. D. Possee, Chapman y Hall, 1992

45 Sambrook y col., 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 2<sup>a</sup> edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press

O'Reilly y col., 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co., New York  
Ensayos de proliferación de HUVEC

50 Las células HUVEC utilizadas en los ensayos A y B fueron compradas a VEC Technologies.

A: Ensayo de proliferación estándar en presencia de un 10% de FCS

55 1) Plaquear  $10^5$  células por pocillo en presencia de DMEM que contiene un 10% de FCS suplementado con VEGF (100 ng/ml); 2) dejar que las células se adhieran durante la noche; 3) cambiar el medio e incluir 100 nM de cada compuesto; 4) los pocillos control incluyen DMSO (vehículo); 5) realizar el ensayo por triplicado; 6) cambiar el medio a diario; 7) dejar que el ensayo proceda durante cuatro días; 8) contar las células al final del ensayo.

60 B: Curva de dosis sobre ensayos de proliferación cuantificados por la captación de cristal violeta

65 1) Sembrar  $10^4$  células en pocillos revestidos de gelatina en presencia de DMEM que contiene un 10% de FCS suplementado con VEGF (100 ng/ml); 2) dejar que las células se adhieran durante cuatro horas; 3) cambiar el medio a un 0,5% de suero suplementado con 100 ng/ml de VEGF y permitir que el nuevo medio se equilibre durante aproximadamente 16 horas; 4) preparar diluciones de los compuestos en tubos de ensayo (1 nM - 100 nM), de tal forma que las réplicas por triplicado reciban ciertamente los mismos tratamientos; los

5 pocillos control incluyen DMSO (vehículo); 5) incubar las células durante 3 días, cambiando los compuestos (medio) a diario; 6) al final del procedimiento experimental, lavar los pocillos con DMEM en ausencia de suero tres veces; 7) fijar los cultivos en formaldehído al 3,7% durante 5 min. y lavar con PBS; 8) teñir las células con cristal violeta al 0,05% en agua (prefiltrada) durante 30 min.; 9) lavar las células con agua destilada 3 veces; 10) drenar los pocillos y dejar que se sequen; 11) solubilizar el colorante unido con 0,5 ml de metanol; 12) leer las placas a DO 540.

Todos los compuestos de la presente invención mostraron un rango de  $IC_{50}$  de 10 nM-100 nM y > 100 nM.

10 Ensayos con modelos de animales

15 Se mezclaron los compuestos con Tween 80 y un 0,5% de CMC como suspensiones. Se usaron ratones Kunming machos (19-21 g). Se diluyó el líquido ascítico de ratones con cáncer hepático HAC con una solución al 0,9% de NaCl (1:4) y se inyectaron 0,2 ml a cada ratón subcutáneamente. Se separó a la totalidad de los animales (n = 20) de manera uniforme como grupo de ensayo y de control aleatoriamente. Se administraron al grupo de ensayo los fármacos por vía oral a una dosificación de 25 ml/kg una vez al día desde el segundo día tras la inyección del tumor y durante siete días. Se monitorizó diariamente el peso corporal de cada animal. Los animales fueron sacrificados después de diez días y se extrajo cada tumor y se pesó para ambos grupos, y se calculó la diferencia en porcentaje para la actividad antitumoral..

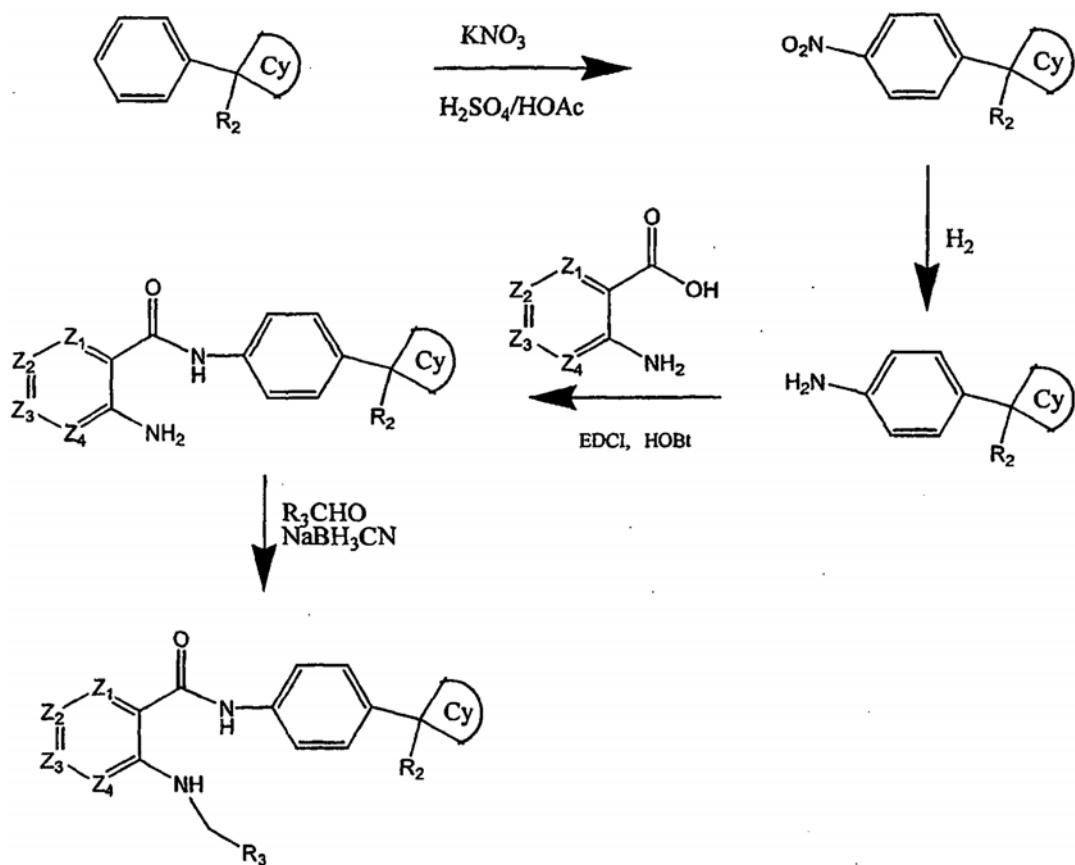
20 Se mezclaron los compuestos con Tween 80 y un 0,5% de CMC como suspensionss. Se usaron ratones desnudos hembras (17-19 g). Se diluyó el líquido ascítico de cáncer de colon LOVO humano con una solución al 0,9% de NaCl (1:4) y se inyectaron 0,2 ml a cada ratón subcutáneamente. Se separó a la totalidad de los animales (n = 12) de manera uniforme como grupo de ensayo y de control aleatoriamente. Se administraron al grupo de ensayo los fármacos por vía oral a una dosificación de 25 ml/kg una vez al día desde el segundo día tras la inyección del tumor y durante dieciocho días. Los animales fueron sacrificados a los 21 días y se extrajo y se pesó cada tumor para ambos grupos, y se calculó la diferencia en porcentaje para la actividad antitumoral.

25 Se realizaron de forma similar modelos de animales *in vivo* con otras líneas celulares tumorales, tales como, aunque sin limitación, la A431 humana y la LS174t de colon humana, según los procedimientos anteriores.

30 RESUMEN DE PREPARACIÓN GENERAL DE LA INVENCIÓN

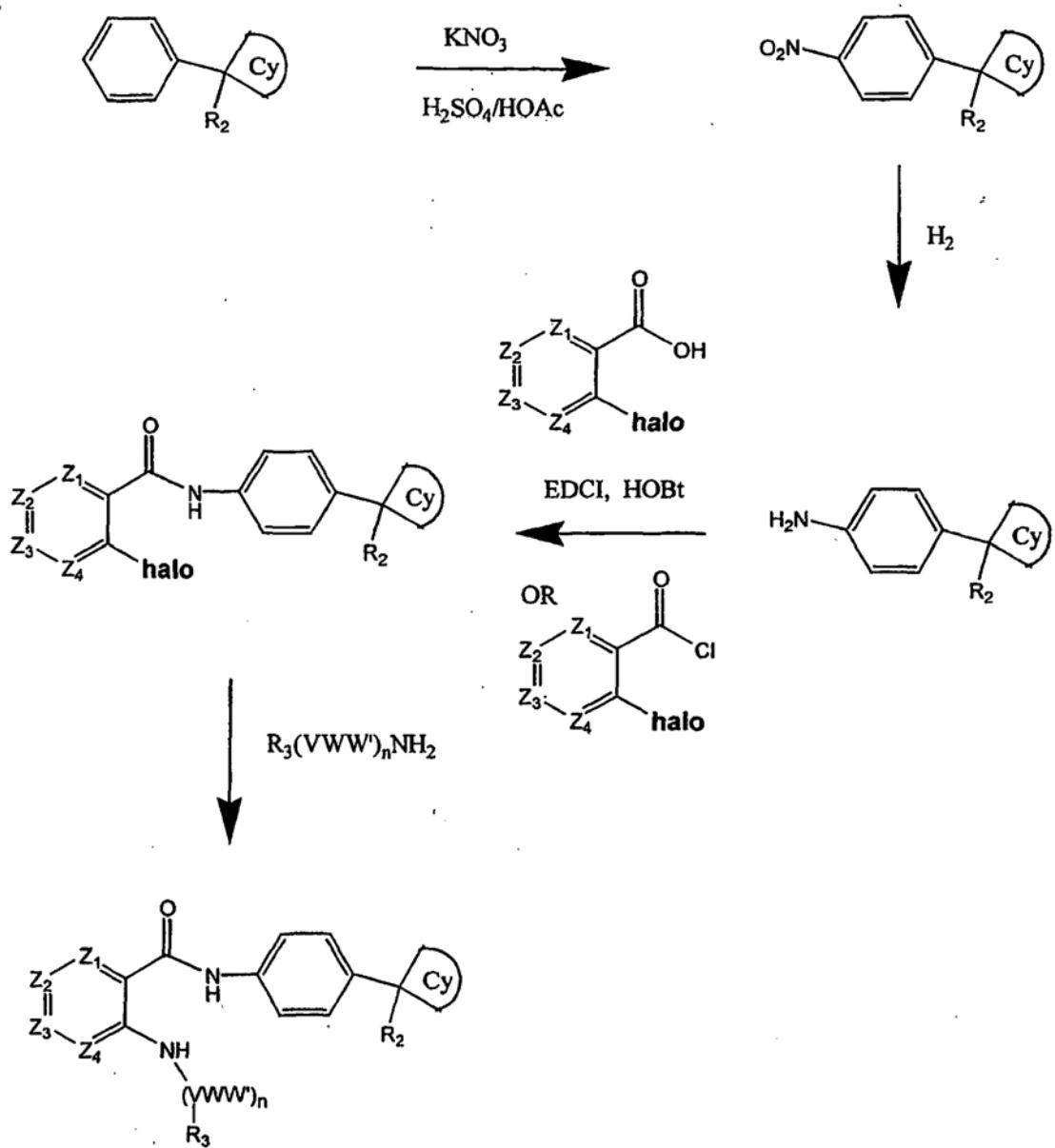
35 Se dan ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

Esquema 1



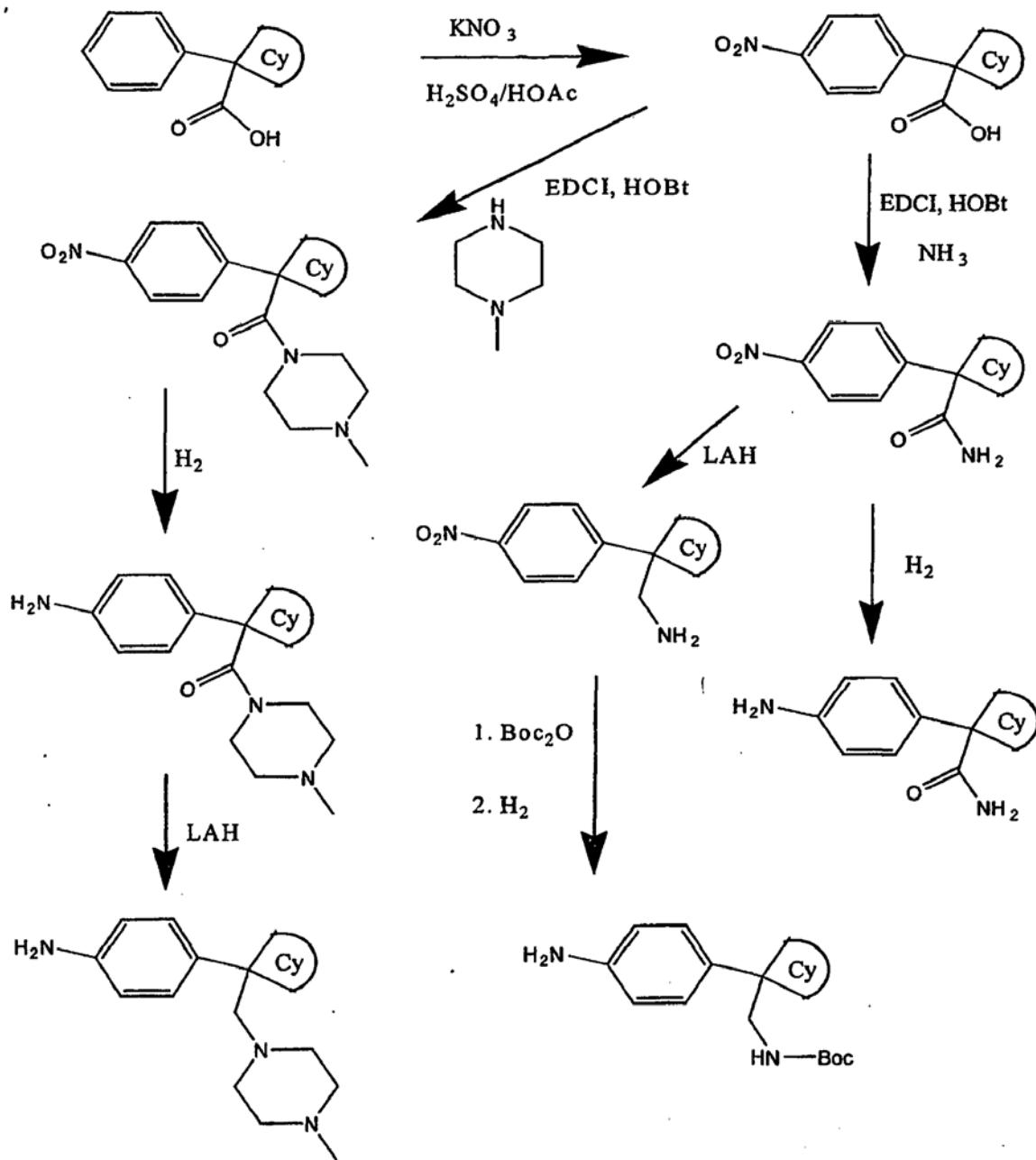
5 El material de partida puede ser comprado a Aldrich, y se puede realizar una nitración mediante  $KNO_3$ , seguida de una hidrogenación regular, para obtener la anilina, que puede ser copulada con un aminoácido aromático de seis miembros con un equivalente de EDCI [clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida] y HOEt (1-hidroxibenzotriazol) para generar la aminoamida. Se puede usar esta aminoamida para aminación reductora con aldehído en presencia de  $NaBH_3CN$  para obtener el producto final.

Esquema 2



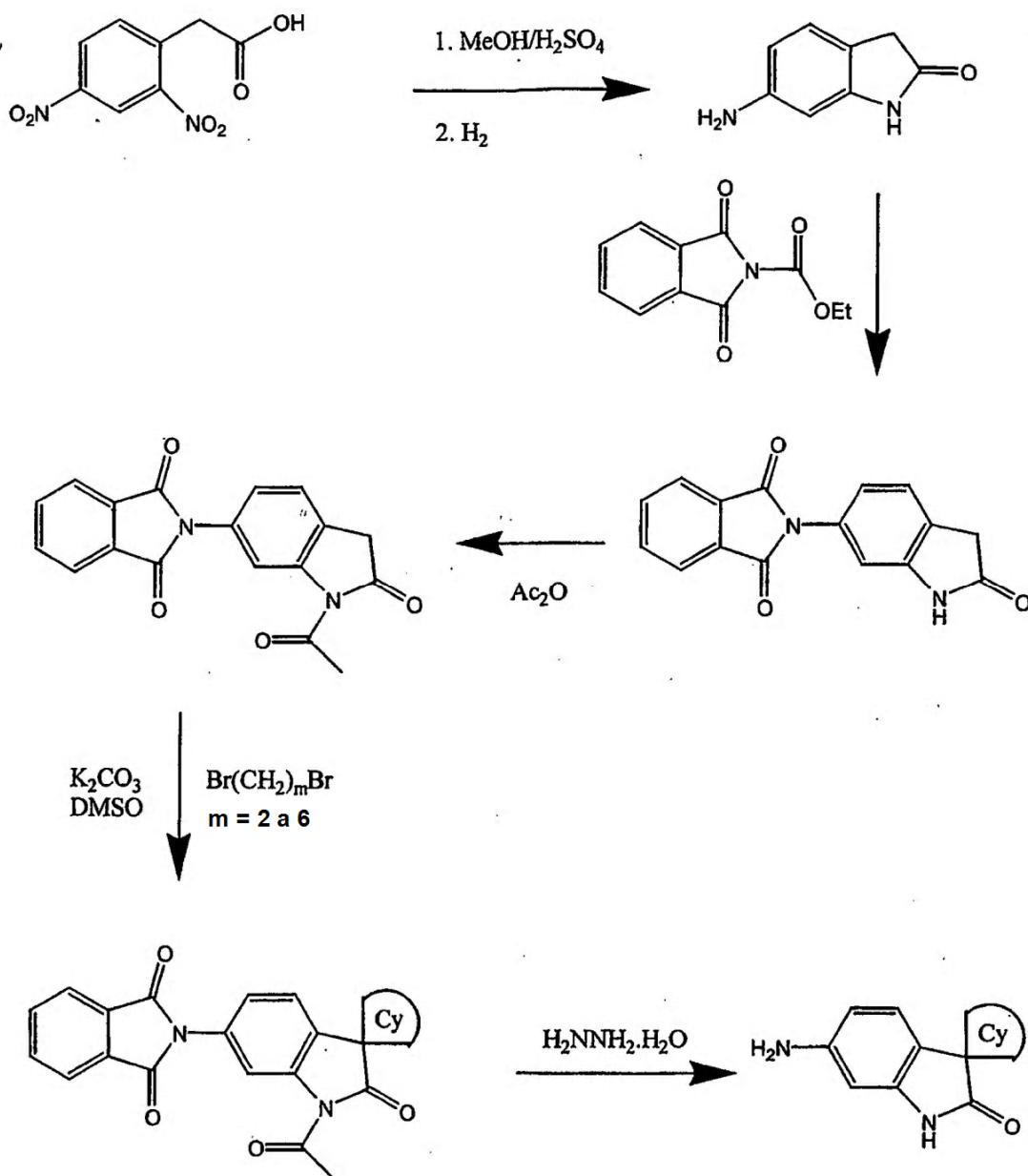
- 5 La haloamida obtenida por procedimientos similares descritos en el Esquema 1 puede reaccionar con diversas aminas  $[R_3(VWW')_nNH_2]$  para dar el producto final.

Esquema 3



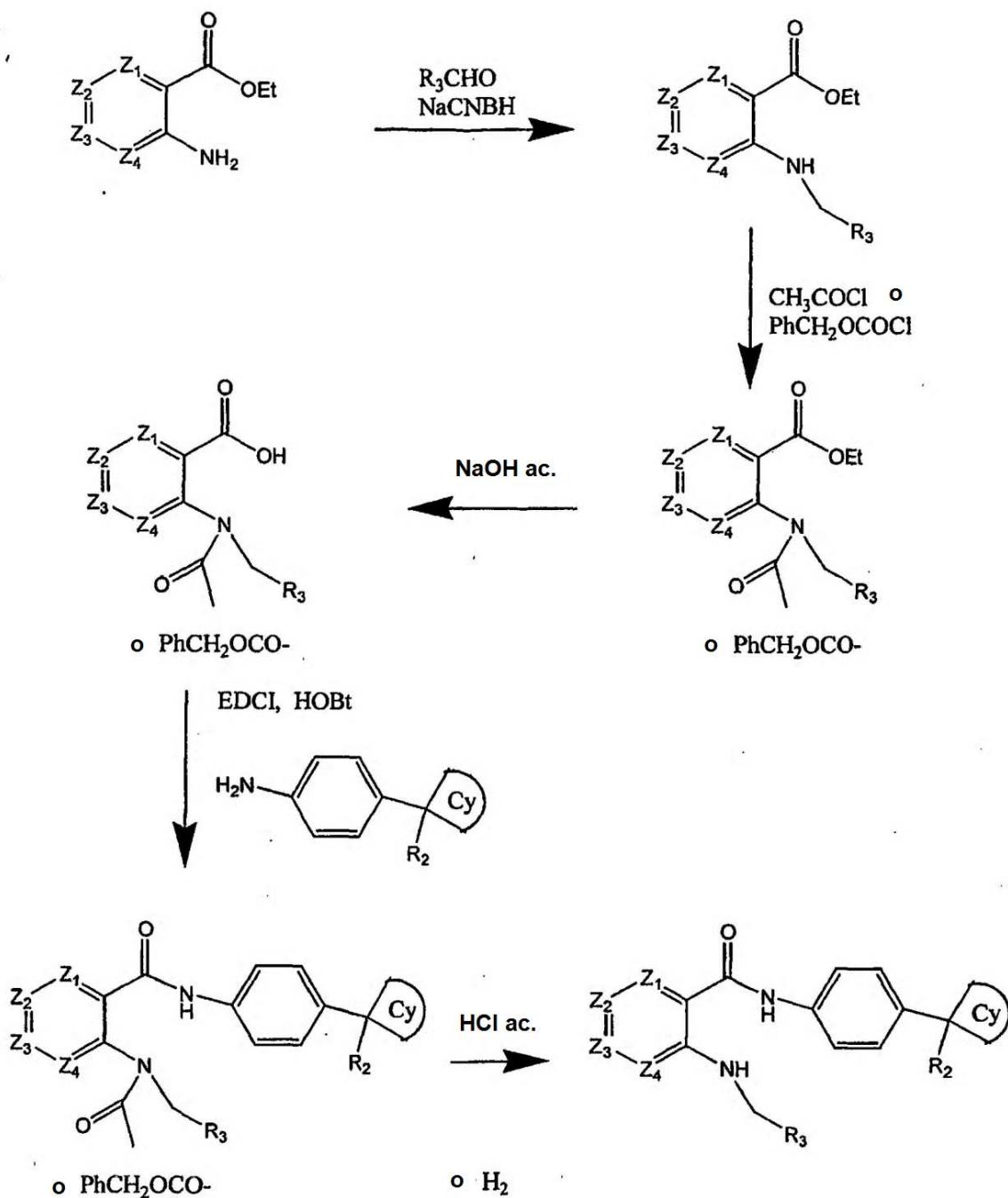
- 5 Se puede nitrar el material de partida con  $\text{KNO}_3$ , seguido de copulación con diversas aminas en presencia de EDCI y HOBr. Se puede hidrogenar el compuesto nitro como anilina y reducirlo luego mediante LAH a amina o viceversa, por reducción con LAH primeramente, seguida de hidrogenación, con la opción de protección del grupo amino. Se pueden convertir estas anilinas en los productos finales de forma similar a como se describe en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 4



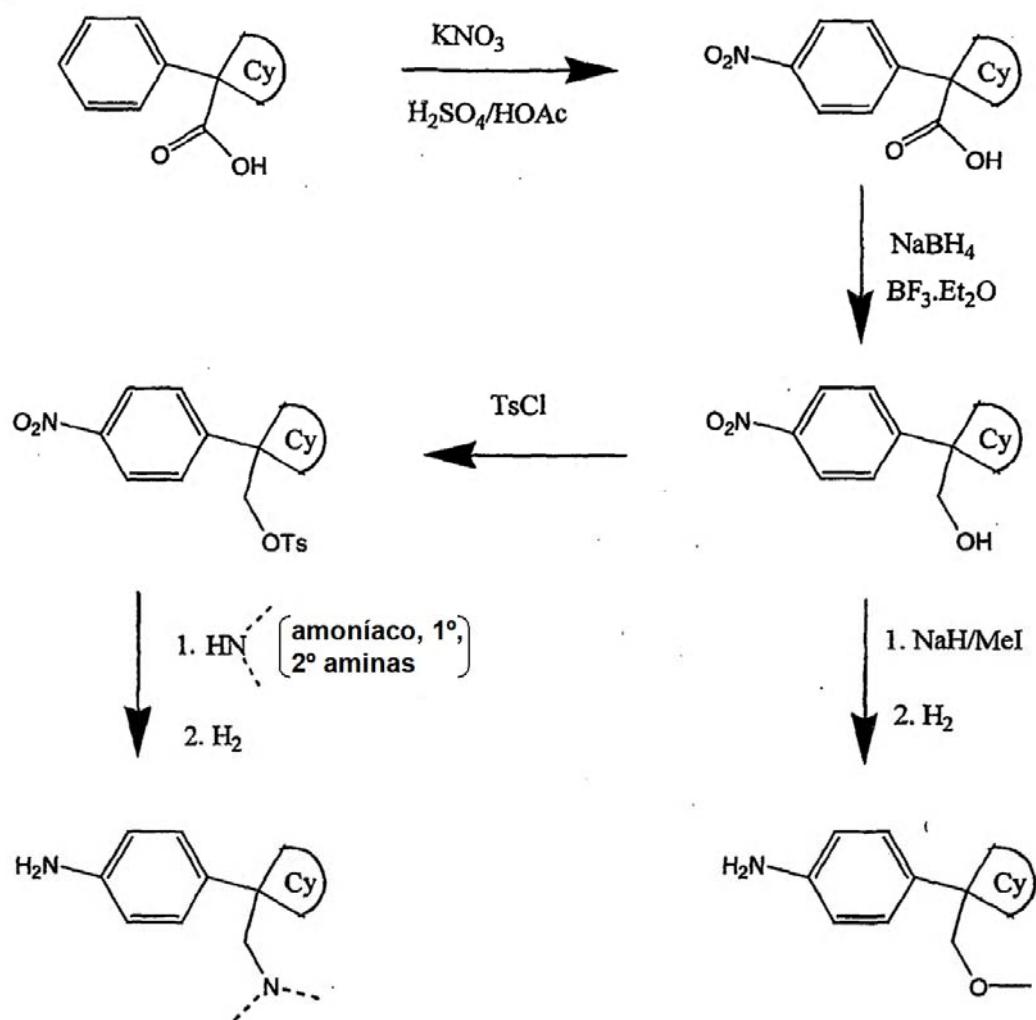
- 5 Se puede esterificar el material de partida en  $\text{MeOH}$  en condiciones ácidas, seguido de hidrogenación, para obtener un anillo de lactama fusionado. Se puede proteger el grupo amino de la anilina como una ftalimida y se puede proteger el  $\text{N-H}$  de la lactama libre con acetilo. Se puede ciclar el compuesto doblemente protegido con dihalogenoalcano para formar un resto espiro y eliminar posteriormente los grupos protectores con hidrazina, para obtener la spiroanilina intermedia. Se puede convertir esta anilina en los productos finales de forma similar a como se describe en los Esquemas 1 y 2.
- 10

Esquema 5



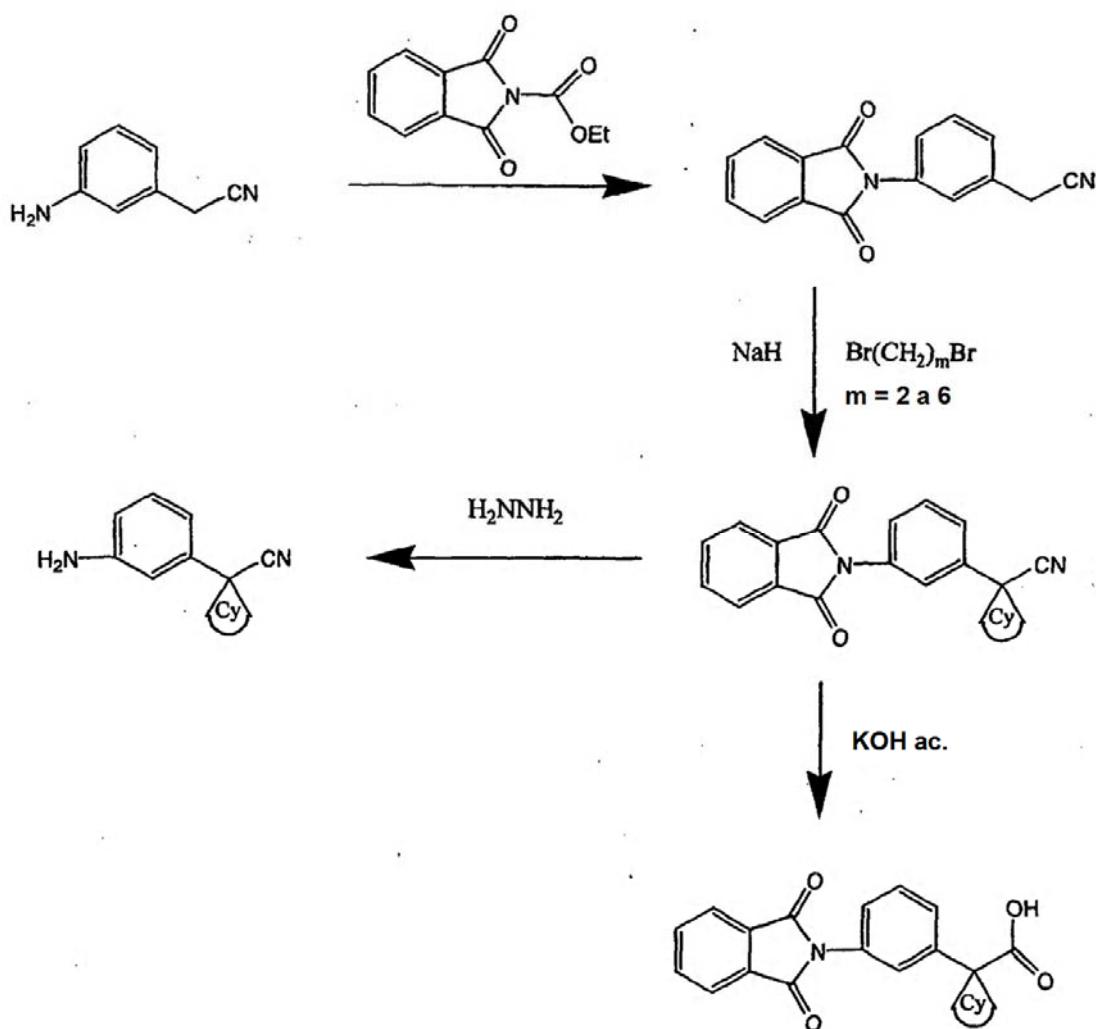
- 5 La aminación reductora del material de partida, seguida de protección del grupo amino con acetilo o CBZ y posterior hidrólisis con NaOH acuoso, puede dar el ácido. Se puede copular este intermediario con las anilinas preparadas en los Esquemas 3 y 4, para generar un aducto de aminoamida protegido. La eliminación del grupo protector por procedimientos estándar da el producto final.

Esquema 6

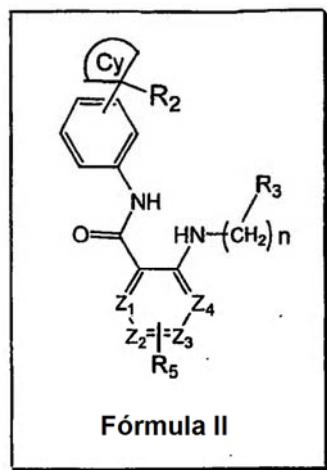


- 5 Se puede reducir el compuesto nitro-ácido con  $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  a un alcohol, que puede ser activado con  $\text{TsCl}$  como un tosilato para que reaccione con diversas aminas, seguido de hidrogenación, para obtener la aminoanilina intermedia.
- 10 Se puede metilar el alcohol con  $\text{MeI}$  en presencia de  $\text{NaH}$ , para obtener el éter metílico, seguido de hidrogenación, para obtener la metoxianilina intermedia.
- 10 Se pueden usar los dos intermediarios anteriores para otras reacciones, de forma similar a como se describe en los Esquemas 1, 2 y 5, para obtener los productos finales.

Esquema 7



- 5 El material de partida puede ser protegido como ftalimida y ciclado con dibromoalcano, seguido de eliminación del grupo protector con hidrazina. El compuesto ciclado puede ser hidrolizado en condiciones básicas, seguido de procedimientos similares a los descritos en los Esquemas 3 y 6 para funcionalizar los grupos diferentes y de desprotección para obtener diversas anilinas para las síntesis de los productos finales.
- 10 Los siguientes ejemplos de Fórmula II, aunque sin limitación, pueden ser preparados de forma similar según los métodos descritos en el Esquema 1 - Esquema 7.



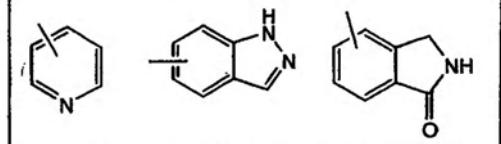
$$Z_1, Z_2, Z_3 = C; Z_4 = C, N$$

$R_5 = H, F, Cl, CH_3$

$n = 0, 1, 2, 3$

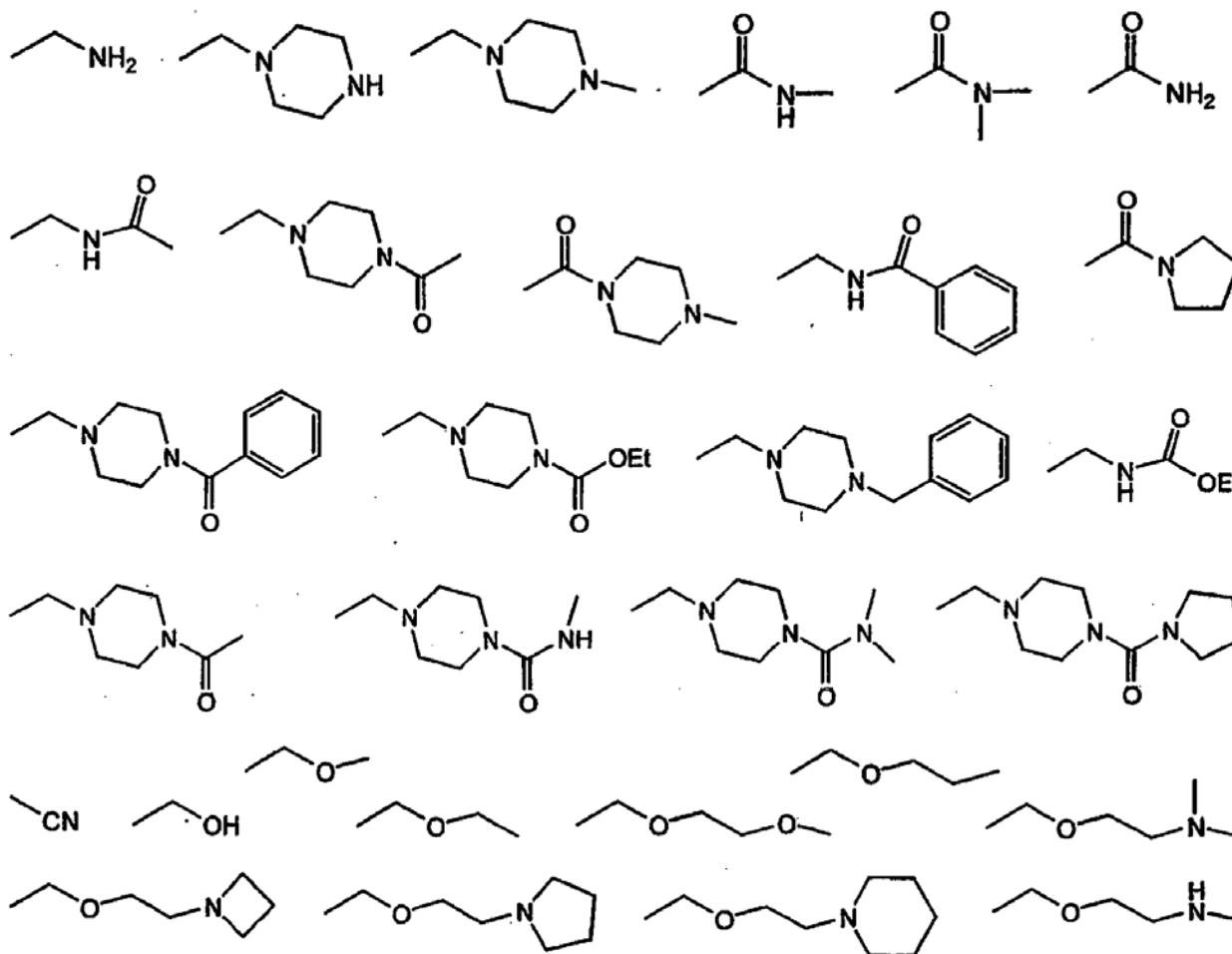
**Cy** = ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo

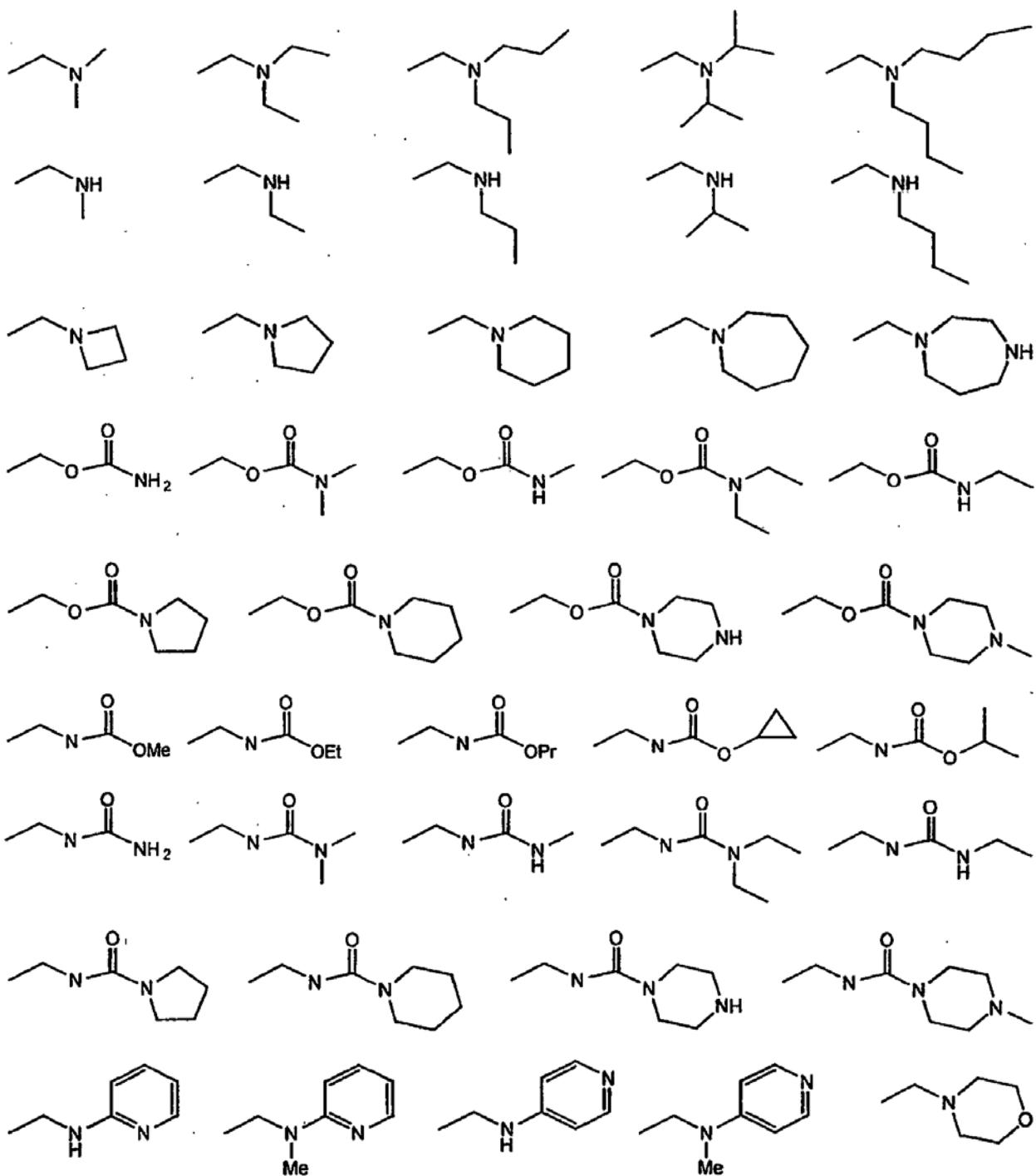
**R<sub>3</sub>** es seleccionado entre:



$R_2$  es seleccionado entre:

5





En algunos casos, puede ser necesaria la protección de ciertas funcionalidades reactivas para conseguir algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de dichos grupos protectores será evidente para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar dichos grupos. Los expertos en la técnica reconocerán que, en ciertos casos, será necesario utilizar diferentes solventes o reactivos para conseguir algunas de las transformaciones anteriores.

La invención es además ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

25 Los materiales de partida son, y diversos intermediarios pueden ser, obtenidos de fuentes comerciales, preparados a partir de compuestos orgánicos comerciales o preparados utilizando métodos sintéticos bien conocidos.

A continuación, se exponen métodos representativos para preparar los intermediarios de la invención en los ejemplos.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas, y las otras son todas una representación de fórmulas químicas estándar.

5	EtOH:	etanol	TA:	temperatura ambiente
	TEA:	trietilamina	DIEA:	diisopropiletilamina
	EDCI:	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida		
	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol hidrato		
10	THF:	tetrahidrofurano	EtOAc:	acetato de etilo
	DMSO:	sulfóxido de dimetilo	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	eq.:	equivalente	g:	gramo, ml: mililitro
	MeI:	yoduro de metilo	TLC:	cromatografía en capa fina

Ejemplo 1

15 N-[4-(Cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

A: 1-(4-Aminofenil)ciclobutanocarbonitrilo

20 Se agitó una mezcla de 1-fenilciclobutanocarbonitrilo (5 g) y ácido acético (15 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml) y  $\text{KNO}_3$  (1,1 eq.) a 0°C durante 20 min. Se calentó la mezcla hasta la TA y se agitó durante dos horas. Se vertió la mezcla sobre hielo y se agitó hasta que se fundió todo el hielo. Se filtró el precipitado y se recristalizó con EtOH, para obtener 1-(4-nitrofenil)ciclobutanocarbonitrilo. Se mezcló el producto anterior (2 g) con Pd-C (10%, 800 mg) en EtOH (100 ml) y se hidrogenó bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 1 hora. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó, para obtener 1-(4-aminofenil)ciclobutanocarbonitrilo, Masa: (M + 1) 172, que fue utilizado para la etapa siguiente sin mayor purificación.

B: N-[4-(Cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

30 Se agitó una mezcla de ácido antranílico (1,4 g) y 1-(4-aminofenil)ciclobutanocarbonitrilo (1 eq.) y TEA (1,2 eq.) en diclorometano (80 ml) con EDCI (1,25 eq.) y HOBt (1 eq.) a TA durante la noche. Se lavó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener (2-aminofenil)-N-[4-(cianociclobutil)fenil]carboxamida.

C: N-[4-(Cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

35 Se mezcló el compuesto anterior (400 mg) con 4-piridilformaldehído (1,2 eq.) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2 eq.) en metanol y se agitó durante la noche. Se evaporó el solvente y se añadieron EtOAc (80 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml). Se extrajo la solución con EtOAc y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 383.

40 Ejemplo 2

N-[4-(Cianociclopropil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de 1-fenilciclopropilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 369.

Ejemplo 3

50 N-[4-(Cianociclopentil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de 1-fenilciclopentilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 397.

55 Ejemplo 4

N-[4-(Cianociclohexil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida

60 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de 1-fenilciclohexilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 411.

## Ejemplo 5

N-[4-(Cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida

- 5 Se agitó una mezcla de cloruro de 2-cloronicotinoilo (50 mg) y 1-(4-aminofenil)ciclobutanocarbonitrilo (1 eq.) y  $K_2CO_3$  (80 mg) en diclorometano (20 ml) a TA durante 30 min. Se filtró la reacción y se evaporó el filtrado. Se mezcló el residuo con 4-piridilmetilamina (120 mg) en pentanol (10 ml) y se calentó a 120°C durante 4 horas. Se evaporó la reacción con gel de sílice (1 g) y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 384.

## 10 Ejemplo 6

N-[4-(Cianociclopropil)fenil]{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida

- 15 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 1-fenilciclopropilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 370.

## Ejemplo 7

- 20 N-[4-(Cianociclopentil)fenil]{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida

Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 1-fenilciclopentilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 398.

## 25 Ejemplo 8

N-[4-(Cianociclohexil)fenil]{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida

- 30 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 1-fenilciclohexilcarbonitrilo. Masa: (M + 1), 412.

## Ejemplo 9

N-[4-[(Metoximetil)ciclobutil]fenil]{2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida

## 35 Método 1:

A: [(4-Nitrofenil)ciclobutil]metan-1-ol

- 40 Se agitó una mezcla de ácido 1-fenilciclobutanocarboxílico (10 g) y ácido acético (20 ml) y  $H_2SO_4$  (20 ml) y  $KNO_3$  (1,1 eq.) a 0°C durante 20 min. Se calentó la mezcla hasta la TA y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla sobre hielo y se agitó hasta que se fundió todo el hielo. Se filtró el precipitado y se usó para la etapa siguiente sin mayor purificación. Se disolvió el producto anterior (5 g) en THF y se agitó a 0°C y se añadió  $NaBH_4$  (3 eq.) lentamente a la reacción, seguido de adición lenta de  $BF_3\cdot Et_2O$  (3 eq.). Se agitó la reacción a TA durante la noche y se detuvo con  $NaOH$  1 N lentamente hasta que cesó el burbujeo. Se extrajo la solución con  $EtOAc$  y se lavó con  $H_2O$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener [(4-nitrofenil)ciclobutil]metan-1-ol como un aceite.

B: 4-[(Metoximetil)ciclobutil]fenilamina

- 50 Se agitó una mezcla de [(4-nitrofenil)ciclobutil]metan-1-ol (500 mg) y  $NaH$  (60% en aceite mineral, 1,2 eq.) y Mel (12 eq.) en THF a TA durante la noche y se apagó luego con  $H_2O$ . Se extrajo la solución con  $EtOAc$  y se lavó con  $H_2O$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó. Se mezcló el residuo con Pd-C (10%, 100 mg) en  $EtOH$  (50 ml) y se hidrogenó bajo una atmósfera de  $H_2$  durante 30 min. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó, para obtener 4-[(metoximetil)ciclobutil]fenilamina, que se usó para la etapa siguiente sin mayor purificación.

Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de 4-[(metoximetil)ciclobutil]fenilamina. Masa: (M + 1), 402.

## 60 Método 2:

A: 2-[N-(4-Piridilmetil)acetilamino]benzoato de etilo

- 65 Se agitó una mezcla de 2-aminobenzoato de etilo (4 g) y 4-piridilformaldehído (1,2 eq.) y  $NaBH_3CN$  (2 eq.) en metanol durante la noche. Se evaporó el solvente y se añadieron  $EtOAc$  (100 ml) y  $H_2O$  (100 ml). Se extrajo la

solución tres veces con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener 2-[(4-piridilmetil)amino]benzoato de etilo. Se agitó el compuesto anterior (400 mg) con cloruro de acetilo (1,2 eq.) y DIEA (1,2 eq.) en diclorometano a TA durante dos horas. Se lavó la solución con H<sub>2</sub>O, seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, para obtener 2-[N-(4-piridilmetil)acetilamino]benzoato de etilo, que se usó para la etapa siguiente sin mayor purificación.

- B: N-[2-(N-{4-[(Metoximetil)ciclopropil]fenil}carbamoil)fenil]-N-(4-piridilmetil)acetamida
- 10 Se agitó una mezcla de 2-[N-(4-piridilmetil)acetilamino]benzoato de etilo (300 mg) y NaOH 5 N (2 ml) en EtOH (20 ml) a TA durante tres horas. Se neutralizó la solución con HCl 5 N y se evaporó a sequedad. Se lavó el residuo con metanol y se filtró. Se evaporó el filtrado y se mezcló el residuo con 4-[(metoximetil)ciclobutil]fenilamina (1 eq.), EDCI (1,25 eq.), HOBT (1 eq.) y DIEA (1,25 eq.) en DMF (10 ml) y se agitó durante la noche. Se mezcló la solución con diclorometano (80 ml) y se lavó con agua tres veces, seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, y se purificó luego por TLC preparatoria, para obtener N-[2-(N-{4-[(metoximetil)ciclopropil]fenil}carbamoil)fenil]-N-(4-piridilmetil)acetamida.

- C: N-{4-[(Metoximetil)ciclobutil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida
- 20 Se agitó una mezcla de N-[2-(N-{4-[(metoximetil)ciclopropil]fenil}carbamoil)fenil]-N-(4-piridilmetil)acetamida (100 mg) y HCl al 20% (5 ml) en EtOH (15 ml) a 80°C durante la noche. Se alcalinizó la solución con NaHCO<sub>3</sub> y se evaporó con gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 402.

25 Ejemplo 10

- N-{4-[(Metoximetil)ciclobutil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida
- 30 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 4-[(metoximetil)ciclobutil]fenilamina. Masa: (M + 1), 403.

Ejemplo 11

- N-{4-[(Hidroximetil)ciclobutil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida
- 35 Se mezcló una mezcla de [(4-nitrofenil)ciclobutil]metan-1-ol (500 mg) con Pd-C (10%, 80 mg) en EtOH (100 ml) y se hidrogenó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 1 hora. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó, para obtener [(4-aminofenil)ciclobutil]metan-1-ol.
- 40 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de [(4-aminofenil)ciclobutil]metan-1-ol. Masa: (M + 1), 388.

Ejemplo 12

- 45 N-{4-[(Hidroximetil)ciclobutil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida
- Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de [(4-aminofenil)ciclobutil]metan-1-ol. Masa: (M + 1), 389.

50 Ejemplo 13

- N-{4-[(Metoximetil)ciclopentil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida
- 55 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 4-[(metoximetil)ciclopentil]fenilamina. Masa: (M + 1), 417.

Ejemplo 14

- N-{4-[(Metoximetil)ciclohexil]fenil}{2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida
- 60 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 4-[(metoximetil)ciclohexil]fenilamina. Masa: (M + 1), 431.

Ejemplo 15

- 65 N-(7-Oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-11-il){2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida

## A: 6-Aminoindolin-2-ona

5 Se sometió a reflujo una mezcla de ácido 2,4-dinitrofenilacético (10 g) y  $H_2SO_4$  (0,1 eq.) en EtOH (300 ml) durante la noche. Se evaporó el solvente y se añadieron EtOAc (150 ml) y  $H_2O$  (200 ml). Se extrajo la solución tres veces con EtOAc y se lavó con  $H_2O$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó, para obtener 2-(2,4-dinitrofenil)acetato de etilo, que se usó para la etapa siguiente sin mayor purificación. Se mezcló el compuesto anterior (5 g) con Pd-C (10%, 500 mg) en EtOH (200 ml) y se hidrogenó bajo una atmósfera de  $H_2$  durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó. Se lavó el residuo con EtOAc y se filtró, para obtener 6-aminoindolin-2-ona.

## B: 1-Acetyl-6-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-2-oxoindolina

15 Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto anterior (2 g) y 1,3-dioxobenzo[c]azolidino-2-carboxilato de etilo (1,1 eq.) en THF durante la noche. Se enfrió la reacción y se filtró el precipitado. Se calentó el sólido gris (2 g) con anhídrido acético (2 eq.) en ácido acético (40 ml) a 115°C durante la noche. Se evaporó el solvente y se trituró el producto con EtOAc 50%/hexano y se filtró, para obtener 1-acetyl-6-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-2-oxoindolina como un sólido gris oscuro.

## 20 C: 11-Aminoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-7-ona

25 Se agitó una mezcla de 1-acetyl-6-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-2-oxoindolina (500 mg) y  $K_2CO_3$  (1,5 eq.) y dibromobutano (1,3 eq.) en DMSO (10 ml) a TA durante la noche. Se mezcló la solución con EtOAc (100 ml) y  $H_2O$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc tres veces y se lavó con  $H_2O$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó, para obtener 6-acetyl-11-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-7-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolina], que se usó para la etapa siguiente sin mayor purificación. Masa: (M+1), 375.

30 Se agitó una mezcla del producto anterior (200 mg) y  $H_2NNH_2\cdot H_2O$  (2 eq.) en metanol a TA durante 1 hora. Se evaporó el solvente y se añadieron EtOAc (80 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Se extrajo la solución tres veces con EtOAc y se lavó con  $H_2O$ , seguido de solución salina acuosa saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener 11-aminoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-7-ona. Masa: (M+1), 203.

35 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 1, partiendo de 11-aminoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-7-ona. Masa: (M+1), 413.

## Ejemplo 16

## N-(7-Oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-11-il){2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida

40 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 5, partiendo de 11-aminoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-7-ona. Masa: (M+1), 414.

## Ejemplo 17

## N-(5-Oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-9-il){2-[(4-piridilmetil)amino]fenil}carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 13 y Ejemplo 1, partiendo de 9-aminoespri[ciclopropano-1,3'-indolin]-5-ona. Masa: (M+1), 385.

## 50 Ejemplo 18

## N-(5-Oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-9-il){2-[(4-piridilmetil)amino](3-piridil)}carboxamida

55 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 13 y al del Ejemplo 5, partiendo de 9-aminoespri[ciclopropano-1,3'-indolin]-5-ona. Masa: (M+1), 386.

## Ejemplo 19

## 60 N-[4-(Cianociclopentil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida

65 Se agitó una mezcla de cloruro de 2-cloronicotinoilo (50 mg) y 1-(4-aminofenil)ciclopentanocarbonitrilo (1 eq.) y  $K_2CO_3$  (80 mg) en diclorometano (20 ml) a TA durante 30 min. Se filtró la reacción y se evaporó el filtrado. Se mezcló el residuo con 6-aminoindazol (150 mg) neto y se calentó a 210°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título. Masa: (M+1), 423.

Ejemplo 20

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

- 5 Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 17, partiendo de 1-(4-aminofenil)ciclobutanocarbonitrilo. Masa: (M + 1), 409.

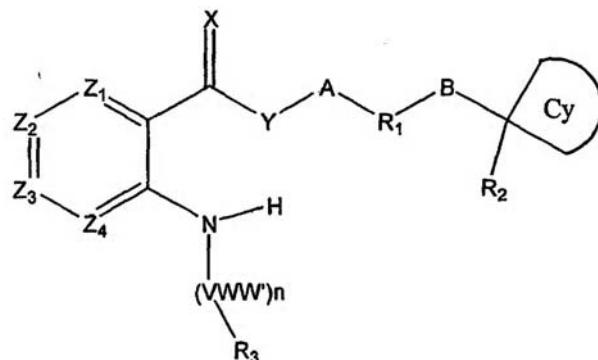
Ejemplo 21

10 N-[4-(Cianociclopropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida

Se preparó el compuesto del título de un modo similar al del Ejemplo 17, partiendo de 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo. Masa: (M + 1), 409.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado aminoamida de seis miembros de fórmula (I)



Fórmula (I)

5

donde

X es O o S;

Y es N(R4)-;

Z1, Z2, Z3 y Z4 son independientemente CR5 o N;

A es un enlace directo;

B es seleccionado entre un enlace directo, alquilenilo inferior, alquenlenilo inferior, -O-, -N(R4)-, -C(O)N(R4)-, -OC(O)N(R4)-, -N(R4)C(O)-, -N(R4)C(O)-, -N(R4)C(O)N(R4)-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)N(R4)-, -S(O)2N(R4)-, -N(R4)S(O)-, N(R4)S(O)2-, -N(R4)S(O)N(R4)- y N(R4)S(O)2N(R4)-;

R1 es fenilo;

Cy es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclico;

R2 es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono, C0-C6 ciano, C0-C6 hidroxi, C0-C6 alcoxí, C0-C6 alcoxialcoxilo, C0-C6 amino, C0-C6 alcoxiamino, C0-C6 carboxi, C0-C6 carboxialquilo, C0-C6 carbonilamino, C0-C6 carbonilalquilo, C0-C6 oxicarbonilalquilo, C0-C6 oxicarbonilamino, C0-C6 aminocarbonilalquilo, C0-C6 aminocarboniloxialquilo, C0-C6 aminocarbonilamino, C0-C6 aminosulfonilalquilo, C0-C6 cicloalquilo, C0-C6 cicloalquenilo, C0-C6 arilo, C0-C6 oxiarilo, C0-C6 alcoxiarilo, C0-C6 aminoarilo, C0-C6 aminoalquilarilo, C0-C6 heterociclico, C0-C6 oxiheterociclico, C0-C6 alcoxiheterociclico, C0-C6 aminoheterociclico y C0-C6 aminoalquilheterociclico; donde cualquiera de los grupos C1-C6 y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir, monosustituido o posiblemente disustituido por alquilo inferior;

R1 y R2 se combinan entre sí como un espiroanillo G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar saturados o parcialmente saturados y sin substituir o mono- o polisustituidos;

V W W' es CH2;

n es un número entero de 0 a 6;

R3 es un heterociclico o un arilo;

R4 es H o un alquilo inferior;

R5 es H, halógeno o alquilo inferior;

35 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, donde

40

X es O o S;

Y es -NH-;

Z1, Z2, Z3 y Z4 son independientemente CR5 o N;

A es un enlace directo;

B es seleccionado entre un enlace directo, alquilenilo inferior, alquenlenilo inferior, -O-, N(R4)-, -C(O)N(R4)-, -OC(O)N(R4)-, N(R4)C(O)-, -N(R4)C(O)-, -N(R4)C(O)N(R4)-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)N(R4)-, -S(O)2N(R4)-, -N(R4)S(O)-, -N(R4)S(O)2-, -N(R4)S(O)N(R4)- y -N(R4)S(O)2N(R4)-;

R1 es fenilo;

Cy es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclico;

R2 es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono, C0-C6 ciano, C0-C6 hidroxi, C0-C6 alcoxí, C0-C6 alcoxialcoxilo, C0-C6 amino, C0-C6 alcoxiamino, C0-C6 carboxi, C0-C6 carboxialquilo, C0-C6 carbonilamino, C0-C6

5 carbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarboniloxialquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminosulfonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquenilo,  $C_0\text{-}C_6$  arilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoalquilarilo,  $C_0\text{-}C_6$  heterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  oxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  aminoheterociclico y  $C_0\text{-}C_6$

10 aminoalquilheterociclico, donde cualquiera de los grupos  $C_1\text{-}C_6$  y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir, monosubstituido o posiblemente disubstituido por alquilo inferior;  $R_1$  y  $R_2$  se combinan entre sí como un espiroanillo G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar saturados o parcialmente

15 saturados y sin substituir o mono- o polisubstituidos;

10 V W W' es  $CH_2$ ;

15 n es un número entero de 0 a 6;

20  $R_3$  es un heterociclico o un arilo;

25  $R_4$  es H o un alquilo inferior;

30  $R_5$  es H, halógeno o alquilo inferior;

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

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, donde

20 X es O o S;

25 Y es  $NH^-$ ;

30  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son independientemente  $CR_5$  o N;

35 A es un enlace directo;

40 B es un enlace directo;

45  $R_1$  es fenilo;

50 Cy es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclico;

55  $R_2$  es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono,  $C_0\text{-}C_6$  ciano,  $C_0\text{-}C_4$  hidroxi,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxi,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxialcoxi,  $C_0\text{-}C_6$  amino,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiamino,  $C_0\text{-}C_6$  carboxi,  $C_0\text{-}C_6$  carboxialquilo,  $C_0\text{-}C_6$  carbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  carbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarboniloxialquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminosulfonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquenilo,  $C_0\text{-}C_6$  arilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoalquilarilo,  $C_0\text{-}C_6$  heterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  oxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  aminoheterociclico y  $C_0\text{-}C_6$

60 aminoalquilheterociclico. donde cualquiera de los grupos  $C_1\text{-}C_6$  y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir, monosubstituido o posiblemente disubstituido por alquilo inferior;  $R_1$  y  $R_2$  se combinan entre sí como un espiroanillo G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar saturados o parcialmente

65 saturados y sin substituir o mono- o polisubstituidos;

70 V W W' es  $CH_2$ ;

75 n es un número entero de 0 a 6;

80  $R_3$  es un heterociclico o un arilo;

85  $R_4$  es H o un alquilo inferior;

90  $R_5$  es H, halógeno o alquilo inferior;

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

100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, donde

50 X es O o S;

55 Y es  $-NH^-$ ;

60  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_4$  son independientemente  $CR_5$  o N;

65 A es un enlace directo;

70 B es un enlace directo;

75  $R_1$  es fenilo;

80 Cy es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

85  $R_2$  es seleccionado entre halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, donde inferior significa que están presentes de 1 a 6 átomos de carbono,  $C_0\text{-}C_6$  ciano,  $C_0\text{-}C_4$  hidroxi,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxi,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxialcoxi,  $C_0\text{-}C_6$  amino,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiamino,  $C_0\text{-}C_6$  carboxi,  $C_0\text{-}C_6$  carboxialquilo,  $C_0\text{-}C_6$  carbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  carbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxicarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarboniloxialquilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminocarbonilamino,  $C_0\text{-}C_6$  aminosulfonilalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquilo,  $C_0\text{-}C_6$  cicloalquenilo,  $C_0\text{-}C_6$  arilo,  $C_0\text{-}C_6$  oxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoarilo,  $C_0\text{-}C_6$  aminoalquilarilo,  $C_0\text{-}C_6$  heterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  oxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  alcoxiheterociclico,  $C_0\text{-}C_6$  aminoheterociclico y  $C_0\text{-}C_6$

90 aminoalquilheterociclico. donde cualquiera de los grupos  $C_1\text{-}C_6$  y grupos amino anteriores puede estar eventualmente sin substituir, monosubstituido o posiblemente disubstituido por alquilo inferior;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se combinan entre sí como un espiroanilino G fusionado que comprende C, N, O o S, donde el anillo G es seleccionado entre cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclico, que pueden estar saturados o parcialmente saturados y sin substituir o mono- o polisubstituidos;

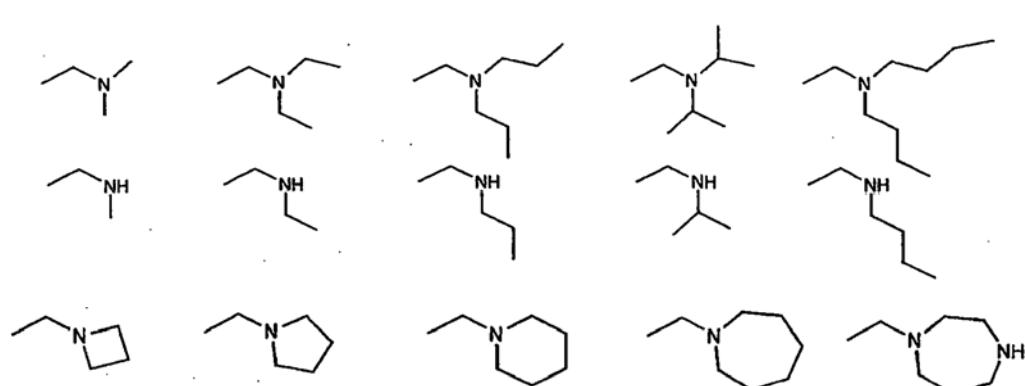
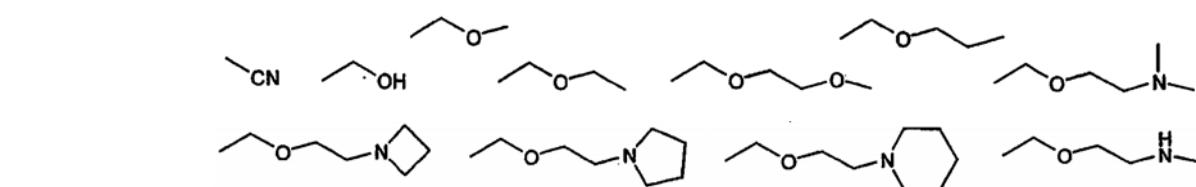
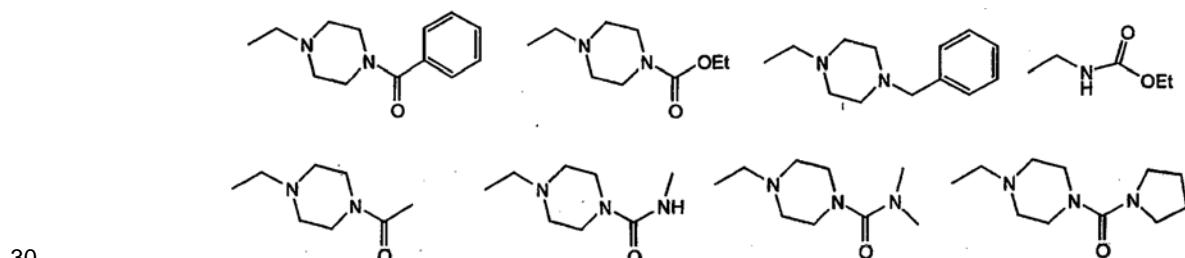
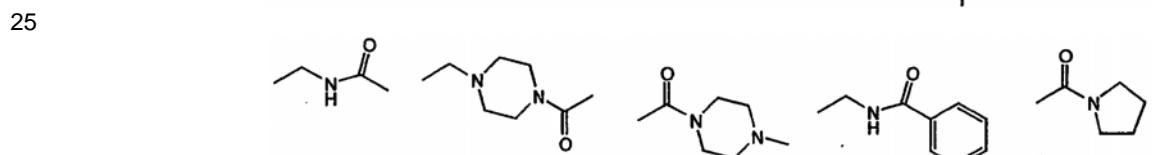
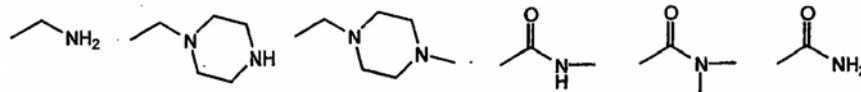
V W W' es CH<sub>2</sub>;

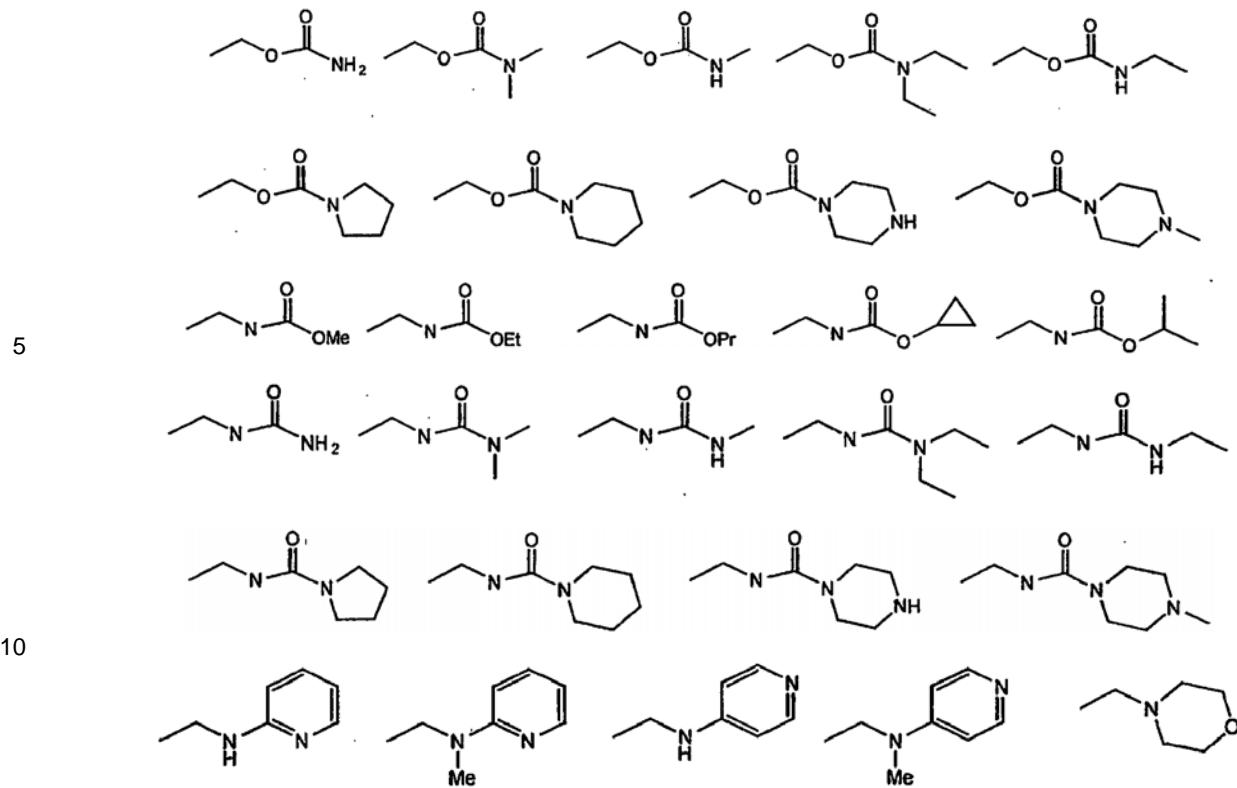
- 5 n es un número entero de 0 a 6;  
 R<sub>3</sub> es un heterociclico o un arilo;  
 R<sub>4</sub> es H o un alquilo inferior;  
 R<sub>5</sub> es H, halógeno o alquilo inferior;

- 10 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

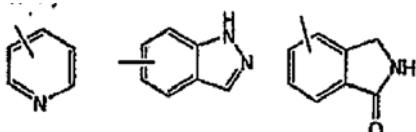
5. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, donde

- 15 X es O;  
 Y es -NH-;  
 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> y Z<sub>3</sub> son carbono y Z<sub>4</sub> es independientemente carbono o nitrógeno;  
 A es un enlace directo;  
 B es un enlace directo;  
 20 R<sub>1</sub> es fenilo;  
 Cy es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;  
 R<sub>2</sub> es seleccionando entre:





V W W' es  $\text{CH}_2$ ;  
 n es un número entero de 0 a 3;  
 $R_3$  es seleccionado entre:



20

20

R<sub>4</sub> es H;  
 $R_3$  es H, F, Cl o  $\text{CH}_3$ ;  
 o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado entre:

30

30

35

40

N-[4-(cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-(cianociclopropil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-(cianociclopentil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-(cianociclohexil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-(cianociclobutil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-(cianociclopropil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-(cianociclopentil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-(cianociclohexil)fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 'N-[4-[(metoximetil)ciclobutil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-[(metoximetil)ciclobutil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-[(hidroximetil)ciclobutil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-[4-[(hidroximetil)ciclobutil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-[(metoximetil)ciclopentil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-[4-[(metoximetil)ciclohexil]fenil]{2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-(7-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-11-il){2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-(7-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-11-il){2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida  
 N-(5-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-9-il){2-[(4-piridilmethyl)amino]fenil}carboxamida  
 N-(5-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-9-il){2-[(4-piridilmethyl)amino](3-piridil)}carboxamida

N-[4-(cianociclopentil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida  
N-[4-(cianociclobutil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida  
N-[4-(cianociclopropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida

- 5     o un N-óxido o un posible tautómero del mismo;  
      o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10    7. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15    8. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento del cáncer, de la diabetes y de la angiogénesis.
- 15    9. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, de la diabetes y de la angiogénesis.