

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 573**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/06** (2006.01)

**C07D 239/06** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09753600 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2300434**

54 Título: **Derivados de dihidropirazol como moduladores de tirosina quinasa para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

**29.05.2008 DE 102008025750**

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

**15.10.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
SCHADT, OLIVER;  
STIEBER, FRANK y  
BLAUKAT, ANDRÉE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 507 573 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 dihidropirazol como moduladores de tirosina quinasa para el tratamiento de tumores

Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

5 La presente invención hace referencia a compuestos y a la utilización de compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, en particular de las tirosina quinasas y/o de las serina treonina quinasas desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, y a la utilización de los compuestos para tratar enfermedades asociadas a la quinasa. La presente invención hace referencia en particular a compuestos y a la utilización de compuestos en los  
10 cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de met-quinasa desempeñan un papel fundamental.

Uno de los mecanismos principales a través de los cuales se produce la regulación de las células consiste en la transducción de las señales extracelulares mediante la membrana, las cuales a su vez modulan vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteína constituye un proceso mediante el cual las señales intracelulares se propagan  
15 de molécula a molécula, lo que finalmente da como resultado una respuesta de la célula. Estas cascadas de transducción de señal están reguladas en alto grado y con frecuencia se superponen, como sucede en el caso de la presencia de proteinquinasas, así como también de fosfatasa. La fosforilación de proteínas se produce predominantemente en los radicales de serina, treonina o tirosina y, debido a ello, las proteinquinasas han sido clasificadas de acuerdo con su especificidad en cuanto a la clase de fosforilación, es decir, de serina/treonina  
20 quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación consiste en un proceso de esta clase muy extendido en las células y los fenotipos de las células son influenciados en su mayor parte por la actividad de estas vías, actualmente se supone que una cantidad de estados de enfermedades y/o enfermedades pueden atribuirse a una actividad diferente o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. Por esta razón se le prestó gran atención a la caracterización de esta proteína y a los compuestos capaces de modular su actividad  
25 (véase el artículo general: Weinstein-Oppenheimer y otros, *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

El papel del receptor tirosina quinasa met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de inhibición de la activación de la met dependiente del HGF ( del inglés hepatocyte growth factor -factor de crecimiento de hepatocitos-) son descritos por S. Berthou y otros en *Oncogene*, vol. 23, Nº 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el  
30 cáncer.

Otro inhibidor de met-quinasa para la terapia oncológica es descrito por J.G. Christensen y otros en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

Otro inhibidor de tirosina quinasa adecuado para combatir el cáncer es descrito por H. Hov y otros en *Clinical Cancer Research* vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado del indol, actúa contra el receptor HGF c-met. En dicho documento se informa además que el HGF y met contribuyen de forma considerable en el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo en el caso del mieloma múltiple.  
35

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de tirosina quinasas y/o de serina/treonina-quinasas, en particular de la met-quinasa, se considera por tanto deseable, constituyendo un objetivo de la presente invención.

40 Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la met-quinasa, a composiciones que contienen esos compuestos, así como a un procedimiento para su utilización para tratar enfermedades y afecciones asociadas a la met-quinasa, como  
45 angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares como degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, restenosis, para la curación de heridas, en caso de rechazo a un trasplante, para tratar enfermedades metabólicas del sistema inmune, también para enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares,  
50 también para inestabilidad, permeabilidad y similares en mamíferos.

Los tumores sólidos, en particular los tumores de crecimiento rápido, pueden tratarse con inhibidores de met-quinasa. Entre estos tumores sólidos figuran la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema

linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre éstos, el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar microcelular.

La presente invención se orienta a un procedimiento para regular, modular o inhibir la met-quinasa para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas a la actividad no regulada o alterada de la met-quinasa. En particular, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse también para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Asimismo, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes, y/o pueden utilizarse para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias oncológicas existentes.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de la met-quinasa. A su vez, dichos compuestos son apropiados en particular para la utilización en procedimientos diagnósticos para enfermedades asociadas a la actividad no regulada o alterada de la met-quinasa.

Es posible demostrar que los compuestos acordes a la invención, en un modelo de tumor de xenotrasplante, presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada de una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profiláticos o terapéuticos. El concepto "tratar o tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. A través de la administración de los compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente se logra impedir la proliferación, por ejemplo para impedir el crecimiento de tumores, impedir el crecimiento de la metástasis, para reducir la restenosis que acompaña una cirugía cardiovascular, etc. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades permanentes a través de la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es combinado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o inhibir la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células viables que permanecen aún después del tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señales fueron desarrollados modelos o sistemas de modelos adecuados por diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y otros, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y otros, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar diferentes grados en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos de interacción para modular las señales (por ejemplo Stephens y otros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse también como reactivos para probar vías de transmisión de señales en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica bien conocida por el experto. En publicaciones científicas se describen sistemas genéricos de prueba para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo en Alessi y otros, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo en Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para identificar los inhibidores de quinasa se dispone de diferentes sistemas de ensayos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo con FlashPlate la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con  $^{32}$ P-ATP. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son

de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross y otros, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas enfermedades acompañadas de una des-regulación de la proliferación celular y de muerte celular (apoptosis) Las siguientes afecciones son consideradas como afecciones de interés dentro de este contexto, pero no deben considerarse de forma restrictiva. Los compuestos acordes a la invención son de utilidad en el tratamiento de una serie de afecciones diferentes, en las cuales se presenta una proliferación y/o migración de células musculares lisas y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resultan en un riesgo sanguíneo limitado de este
- 10 vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Como enfermedades vasculares oclusivas en caso de trasplantes, consideradas de interés dentro de este contexto, pueden mencionarse la arteriosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de un trasplante, estenosis de la vena después de un trasplante, restenosis peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

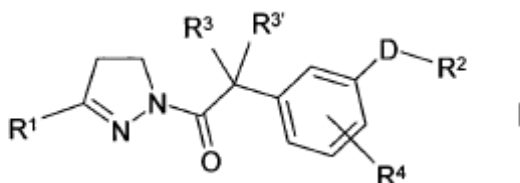
#### ESTADO DEL ARTE

- 15 Otros derivados de dihidropirazol se describen en la solicitud WO 2007/019933 como inhibidores de met - quinasa.

Asimismo, otros 4,5-dihidropirazoles para combatir el cáncer se revelan en la solicitud WO 03/079973 A2.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



- 20 en donde

R<sup>1</sup> representa Ar,

R<sup>2</sup> representa H, A, Het, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het u O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> representan H oder A, de forma conjunta también alqueno con 2-5 átomos de C,

R<sup>4</sup> representa H,

- 25 D representa tiazoldiilo, tiofenodiilo, furanodiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazinadiilo, pirazinadiilo, piridinadiilo o pirimidinadiilo,

donde los radicales también pueden ser mono-, di- o tri-sustituidos por Hal y/o por A,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Ar representa fenilo mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por CN,

- 30 Het representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di- sustituidos por A y/o por [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,

Het<sup>1</sup> representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde los radicales pueden también ser mono- o di- sustituidos por =O y/o por A,

- 35 Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5 Como compuestos de la fórmula I se entienden además los hidratos y solvatos de esos compuestos. Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros, así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

10 Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

Como derivados profármacos se comprenden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

15 Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

20 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

25 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

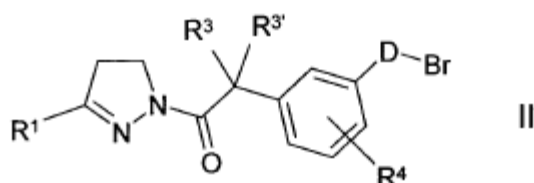
30 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las

reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) para producir un compuesto de la fórmula I,

en donde  $R^2$  representa Het,

35 un compuesto de la fórmula II



en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde

$\text{R}^2$  representa Het y

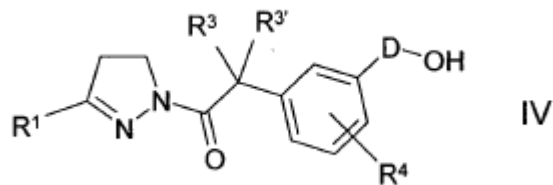
5 X representa un radical del ácido borónico

o

b) para producir un compuesto de la fórmula I,

en donde  $\text{R}^2$  representa  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ ,

un compuesto de la fórmula IV



10

en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,

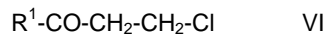
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



en donde  $\text{R}^2$  representa  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ ,

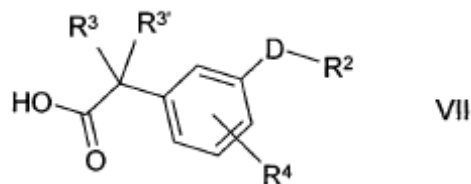
15 o

c) un compuesto de la fórmula VI



en donde  $\text{R}^1$  representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reacción con hidrazina y con un compuesto de la fórmula VI



20

en donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,

o

d) al acilar o alquilar un grupo amino un radical  $\text{R}^2$  se convierte en otro radical  $\text{R}^2$ ,

o

e) donde se lo libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolyzante o hidrogenolizante,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

- 5 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3$  y  $R^4$  poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

10 A representa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C. A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo.

$R^1$ , de forma preferente, representa Ar.

$R^2$ , preferentemente, representa H, A, Het,  $-[C(R^3)_2]_n$ Het u  $O[C(R^3)_2]_n$ Het,

$R^4$ , de forma preferente, representa H.

Ar, de forma especialmente preferente, representa fenilo no sustituido o mono, di- o tri- sustituido por Hal y/o por CN.

- 15 Het, de forma completamente preferente, representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde los radicales también pueden ser mono-o di- sustituidos por A y/o por  $[C(R^3)_2]_n$ Het<sup>1</sup>.

Het<sup>1</sup>, de manera preferente, representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde los radicales pueden también ser mono- o di- sustituidos por =O y/o por A.

- 20 D, más allá de otras sustituciones, representa tiazoldiilo, tiofenodiilo, furanodiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazinadiilo, pirazinadiilo, piridinadiilo o pirimidinadiilo, donde los radicales también pueden ser mono-, di- o tri-sustituidos por Hal y/o por A.

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl.

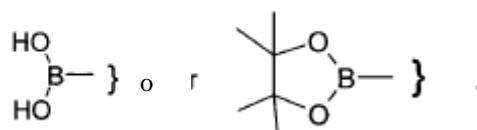
- 25 Para la invención en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces pueden ser iguales o distintos, es decir que son independientes unos de otros. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

- 30 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

- 35 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. La reacción se efectúa bajo condiciones como las conocidas por el experto para una reacción de Suzuki.

Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula III, de manera preferente, X representa



## ES 2 507 573 T3

La reacción se efectúa bajo condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

5 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se considera como especialmente preferente el dimetoxietano.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

15 Los compuestos iniciales de las fórmulas IV y IV son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

20 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se considera como especialmente preferente el THF.

30 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII. Los compuestos iniciales de las fórmulas VI y VII son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

35 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

40 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

45 Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo un radical R2 en otro radical R2, por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol).

Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

50 Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvolisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.



Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que, en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo B. BOC o CBZ).

Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenil contienen un grupo fenil R''O (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo protector de acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; arilóxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC, 2-yodoetóxicarbonilo; aralquiloóxicarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metóxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, benilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxil, entre otros, terc.-butóxicarbonilo, benilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenólsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde benilo y terc.-butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH- en ácido asparagínico y ácido glutámico son protegidos preferentemente en forma de su terc.-butil éster (por ejemplo Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como beneno o ácido p-toluensulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofuranó o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Según el producto final deseado, la disociación se efectúa con TFA /10% tiofenol, donde el grupo tritilo es disociado de todos los aminoácidos mencionados; al utilizar TFA / anisol o TFA / tioanisol se disocia sólo el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que la cadena lateral Cys permanece. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo)- se utiliza para la protección de Arg. La disociación tiene lugar por ejemplo con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato,

mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Se consideran como especialmente preferentes el hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

5 Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

10 Del modo mencionado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

15 Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

20 Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloreuro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

25 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

30 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos

acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxi-etileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para ser administradas por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli

epsilon caprolactona, ácido polihidroxitútrico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

40 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general

- de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente. Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.
- 5
- 10 Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,
- y
- (b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.
- 15 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.
- 20 UTILIZACIÓN
- Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento de enfermedades condicionadas por la tirosina quinasa. Entre estas enfermedades se encuentran la proliferación de células tumorales, la nueva formación de vasos sanguíneos (o angiogénesis) que contribuye al crecimiento de tumores sólidos, la nuevas formación de vasos sanguíneos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares), así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).
- 25
- Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular en el caso de tumores de crecimiento rápido.
- 30 Por consiguiente, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para tratar enfermedades, en donde la enfermedad se trata de un tumor sólido.
- Los compuestos descritos de la fórmula I pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, inclusive con agentes anticancerígenos. Dentro del contexto de la invención, el término "agente anticancerígeno" hace referencia a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer a los fines de tratar dicha enfermedad.
- 35
- El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como una terapia exclusiva o, de forma adicional con respecto al compuesto acorde a la invención, puede comprender una operación convencional, terapia de radiación o quimioterapia.
- 40 Una quimioterapia de esta clase puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:
- (i) agentes nocivos antiproliferativos/antineoplásticos/DNA y combinaciones de los mismos, como se utiliza en la oncología médica, comoagentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluorpirimidina, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antracilinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca alcaloides, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como Taxol y Taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido retinoico 13-cis y fenretinida);
- 45
- 50

- 5 (ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa, como la finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- 10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, donde por ejemplo los inhibidores de esta clase comprenden anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolino propoxi)quinazolina-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 15 (v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiotatina);
- 20 (vi) agentes que producen un daño vascular, como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 25 (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 ó BRCA2 modificado, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 30 (ix) estrategias de inmunoterapia, que comprenden por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y estrategias que emplean anticuerpos antiidiotípicos.
- 35 Se consideran preferentes, pero no de forma exclusiva, los medicamentos de la siguiente tabla 1, combinados con los compuestos de la fórmula I.
- 40

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Carmustina	Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Dacarbazina Semustina

ES 2 507 573 T3

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aeterna) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)  SM-11355 (Sumitomo)  AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptapurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche)  Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho)
	Hidoxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget)  Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)  KW-2170 (Kyowa Hakko)



Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)  Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino- doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxano) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colquiicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner- Lambert)  Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (hormona Teikoku)	SB 408075 (GlaxoSmithKline)  E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)  IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar)  ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de síntesis de timidilato	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International)  Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly)  Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metalproteinasas Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)  Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Agonistas/Antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics)  Vacuna - adenocarcinoma (Biomira)  CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)	Terapia de dexasoma (Anosys)  Pentrix (Australian Cancer Technology)  JSF-154 (Trogen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona-caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed)  Arzoxifeno (Eli Lilly)

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
Diferentes agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton)</p> <p>Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosán, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat)</p>

	<p>WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazol promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>
--	--	--

Un tratamiento en común de esta clase puede lograrse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En los productos combinados de esta clase se emplean los compuestos acordes a la invención.

## 5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos fueron analizados en los ensayos que se indican a continuación, donde se comprobó que éstos poseen un efecto inhibitorio de la quinasa. Otros ensayos se conocen ya por publicaciones y el experto puede realizarlos de forma sencilla (véase por ejemplo Dhanabal y otros, Cancer Res. 59:189-197; Xin y otros, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y otros, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y otros, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y otros, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y otros, In Vitro 18:538-549).

Medición de la actividad de la met quinasa

Según los datos del fabricante (Met, active, Upstate, catálogo N° 14-526) la met quinasa se expresa en un vector de expresión de baculovirus a los fines de la producción de proteína en células de insectos (Sf21; S. frugiperda) y del siguiente lavado cromatográfico de afinidad como "N-terminal 6His-tagged" de proteína humana recombinante.

Para medir la actividad de la quinasa puede recurrirse a diferentes sistemas de medición conocidos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), en el ensayo con FlashPlate o en el ensayo de unión radioligante la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con ATP (<sup>32</sup>P-ATP, <sup>33</sup>P-ATP) marcado radiactivamente. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Ross y otros, 2002, Biochem. J.).

## ES 2 507 573 T3

Procedimiento FlashPlate (met quinasa):

Como placas de prueba se utilizan placas de microtitulación Flashplate<sup>R</sup> de 96 pocillos de la empresa Perkin Elmer (Nº de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se pipetearon los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

- 5 La met quinasa y el sustrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incubaron con <sup>33</sup>P-ATP marcado radiactivamente en presencia y en ausencia de sustancias de prueba, en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 10 La reacción es interrumpida con 150 µl de una solución de 60mM de EDTA. Después de la incubación durante otros 30 minutos a temperatura ambiente se succiona el líquido sobrenadante y los pocillos se lavan tres veces, cada vez con 200 µl de solución de 0,9% NaCl. La medición de la radiactividad ligada se efectúa mediante un instrumento de medición de centelleo (Topcount NXT, de la empresa Perkin- Elmer). Como valor completo se utiliza la reacción de quinasa libre de inhibidor. Dicho valor debería ubicarse dentro del rango de 6000-9000 cpm. Como valor nulo farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0, 1 mM. Una determinación de valores de inhibición (IC50) se efectúa usando el programa RS1\_MTS ().

- 15 Condiciones de reacción de quinasa por pocillo (well):

30 µl de búfer de ensayo (tampón químico)

10 µl de la sustancia a probarse en búfer de ensayo con 10 % de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0, 35 µCi <sup>33</sup>P-ATP)

50 µl de mezcla de met quinasa/sustrato en búfer de ensayo;

- 20 (10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Soluciones utilizadas:

- Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

cloruro de magnesio 3 mM

- 25 ortovanadato de sodio 3 µM

cloruro de manganeso (II) 3mM

ditiotreitól (DTT) 1 mM

pH= 7,5 (regular con hidróxido de sodio)

- Solución de interrupción:

- 30 Titriplex III (EDTA) 60 mM

- <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinasa: Upstate, Nº de catálogo 14-526, stock 1 µg/10 µl; actividad específica 954 U/mg;

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Nº de catálogo P1152

Pruebas in vivo

- 35 Proceso experimental: ratones hembras Balb/C (criador: Charles River Wiga), al llegar tenían una edad de 5 semanas. Durante 7 días fueron aclimatadas a nuestras condiciones de mantenimiento. Después, a cada ratón se inyectaron subcutáneamente en la zona pélvica 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ ni Mg++). Después de 5 días los animales se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos, de manera que cada

## ES 2 507 573 T3

5 grupo de 9 ratones tenía un volumen de tumor promedio de 110  $\mu$ l (rango: 55 - 165). Al grupo de control se administraron diariamente 100  $\mu$ l de vehículo (0, 25 % de metilcelulosa / búfer de acetato de 100 mM, pH 5.5), y a los grupos de tratamiento se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (con el mismo volumen de 100  $\mu$ l / animal) por medio de sonda gástrica. Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530  $\mu$ l y el ensayo finalizó.

Medición del volumen del tumor: la longitud (L) y el ancho (B) se midieron con un calibre y el volumen del tumor se calculó según la fórmula  $L \times B \times B / 2$ .

Condiciones de mantenimiento: 4 ó 5 animales por jaula, alimentación con alimento comercial para ratones (de la empresa Sniff).

10 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores Rf en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

15 Espectrometría de masas (MS):

El (choque de electrones- ionización)  $M^+$

FAB (bombardeo con átomos rápidos)  $(M+H)^+$

ESI (ionización por electroespray)  $(M+H)^+$

20 APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas)  $(M+H)^+$ .

Métodos HPLC:

Método A:

Gradiente: 4,5 min/ Fl.: 3 ml/min 99:01 - 0:100

Agua+0.1%(Vol.)TFA : Acetonitrilo+0.1%(Vol.)TFA

25 0.0 a 0,5 min: 99:01

0.5 a 3.5 min: 99:01---> 0:100

3.5 a 4.5 min: 0:100

Columna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

Longitud de onda : 220nm

30 Método B:

Gradiente: 4.2 min/flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100

Agua + 0.1%(Vol.) TFA : Acetonitrilo + 0,1%(Vol.) TFA

0.0 a 0.2 min: 99:01

0.2 a 3.8 min: 99:01---> 0:100

35 3.8 a 4.2 min: 0:100

Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de longitud, diámetro interno 3 mm

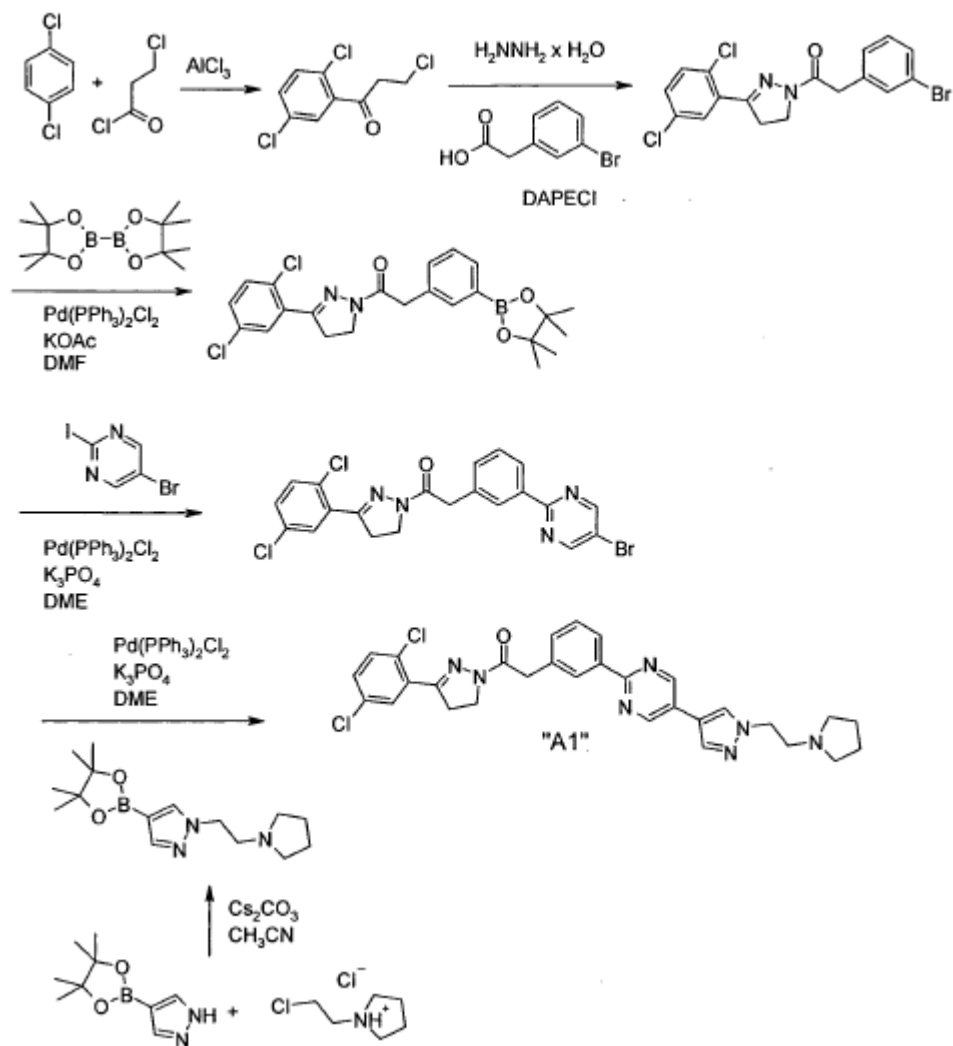
Longitud de onda : 220nm



Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

### Ejemplo 1

La producción de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-etanona ("A1") se realiza de forma análoga al siguiente esquema



5

1.1 Una mezcla, mantenida a 110° C, de 14.7 g (100 mmol) de 1,4-diclorobenzol y 9.62 ml (100 mmol) de cloruro de ácido 3- cloropropiónico es mezclada a modo de porciones con 16.0 g (120 mmol) de cloruro de aluminio. La mezcla de la reacción es enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente, diluida con diclorometano y mezclada con hielo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/diclorometano como eluyente: 3-cloro-1-(2,5-diclorofenil)-propan-1-ona como líquido de color pardusco;

10

<sup>1</sup>H- NMR (d<sub>6</sub>- DMSO): δ [ppm] = 3.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (dd, J<sub>1</sub> = 2.3 Hz, J<sub>2</sub> = 0.5 Hz, 1 H).

15

1.2 Una solución de 1.90 ml (39.1 mmol) de hidróxido de hidracinio in 40 ml de DMF, mantenida bajo nitrógeno, es mezclada con 4.60 g (19.4 mmol) de 3-cloro-1-(2,5-diclorofenil)-propan-1-ona y agitada durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se agregan de forma sucesiva 4.25 g (19.4 mmol) de ácido acético 3-bromofenilo y 4.76 g (24.8 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)- N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro (DAPECI), y la solución producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción es mezclada con agua. El precipitado producido se succiona y se lava con agua. El residuo se absorbe con diclorometano y se filtra.

20

El filtrado es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 2-(3-bromofenil)-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona como cristales de color amarillento; ESI 413.

5 1.3 Una solución de 1.01 g (2.45 mmol) de 2-(3-bromofenil)-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona y 796 mg (3.06 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 6 ml de DMF se mezcla con 722 mg (7.35 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 52 mg (0.074 mmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro y se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-etanona como un aceite viscoso de color marrón; ESI 459.

15 1.4 Una solución de 780 mg (1.70 mmol) de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-etanona y 508 mg de (1.78 mmol) 2-bromo-5-iodopirimidina en 3 ml de etilenglicol dimetil éter es mezclada con 1.08 g (5.10 mmol) de tripotasio fosfato-trihidrato y calentada bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 24 mg (0.02 mmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro, se agrega una gota de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante 18 horas bajo nitrógeno a 80° C. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 2-[3-(5-bromopirimidina-2-il)-fenil]-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona como cristales de color amarillento; ESI 491.

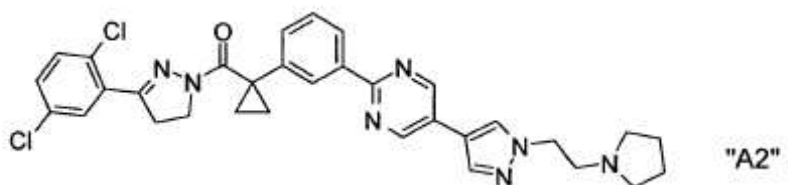
20 1.5 Una solución de 10.0 g (50.5 mmol) de pirazol-4-ácido borónico - éster de pinacol es disuelta en 100 ml de acetonitrilo y es mezclada con 17.5 g (101 mmol) de N-(2-cloroetil)-pirrolidina-hidrocloruro y 49.4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción es succionada y lavada con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se distribuye entre acetato de atilo y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 1-(2-pirrolidina-1-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol como aceite de color naranja claro;

25 <sup>1</sup>H- NMR (d<sub>6</sub>- DMSO) : δ[ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H).

30 1.6 Una solución de 269 mg (0.53 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidina-2-il)-fenil]-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona, 171.2 mg (0.59 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol y 227 mg (1.07 mmol) de tripotasio fosfato-trihidrato en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 31,9 mg (45 μmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro, se agregan 10 μl de trietilamina y se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se enfría y se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-[3-(5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-fenil]- etanona ("A1") como sustancia sólida amorfa; ESI 574;

35 <sup>1</sup>H- NMR (d<sub>6</sub>- DMSO) : δ[ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.42 (t, J = 10 dz, 2H), 3.95 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.56 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.5 Hz, 1 H), 7.63, (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 7Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.13 (s, 2H).

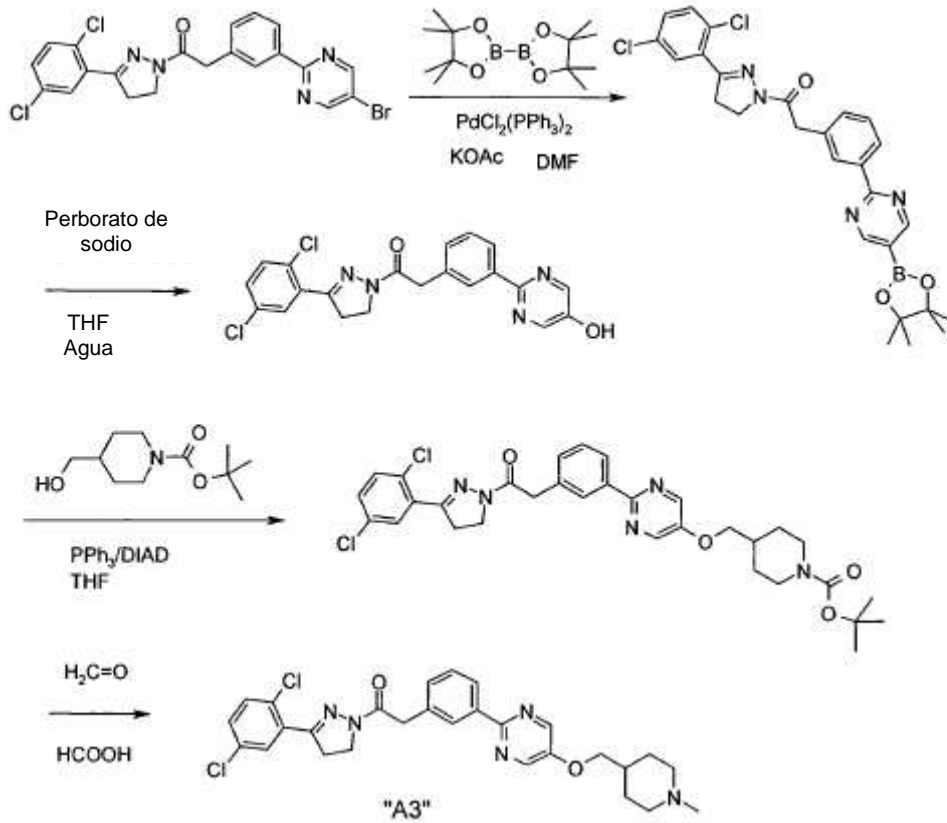
De forma análoga se obtiene el compuesto "A2"



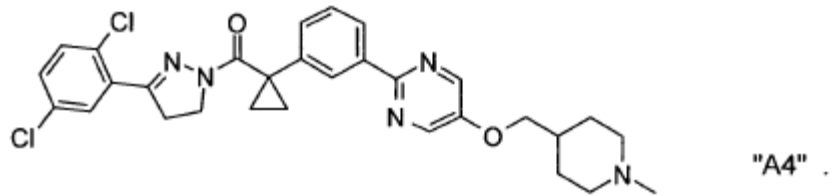
40

### Ejemplo 2

La producción de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-[3-(5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona ("A3") tiene lugar de forma análoga al siguiente esquema

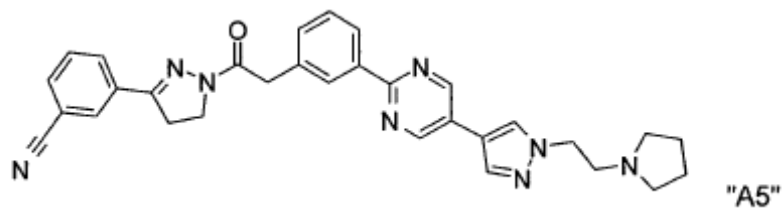


De forma análoga se obtiene el compuesto "A4"

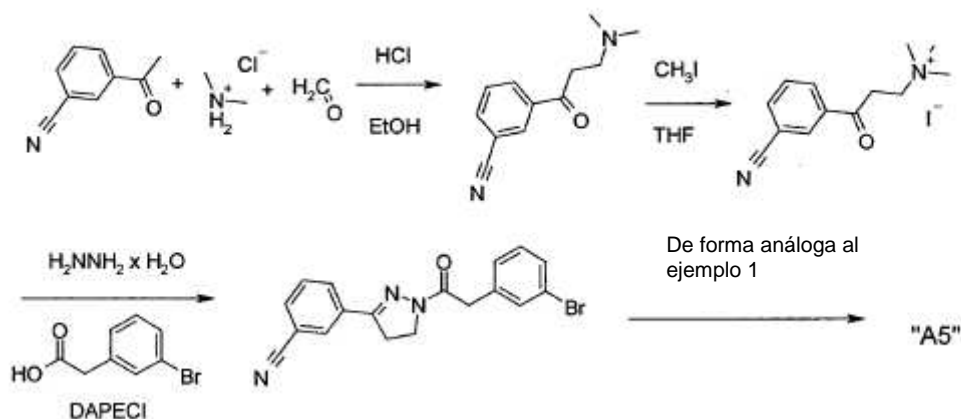


### Ejemplo 3

- 5 La producción de 3-{1-[2-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-fenil]-acetil]4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-benzonitrilo ("A5")



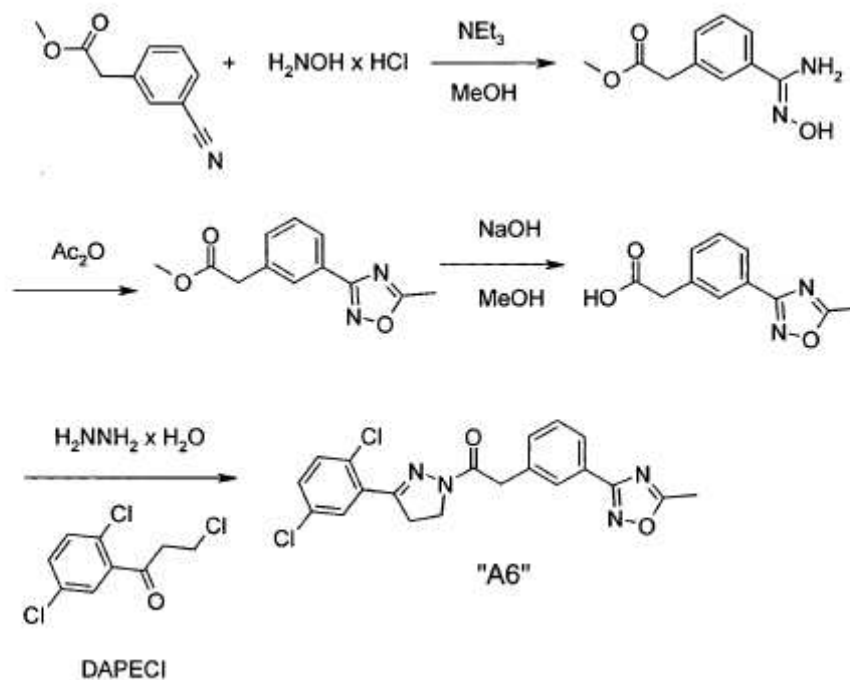
tiene lugar de forma análoga al siguiente esquema



- 3.1 A una suspensión de 725 mg (5.00 mmol) de 3-acetilbenzonitrilo, 195 mg de paraformaldehído y 530 mg (6.50 mmol) de cloruro de dimetilamonio en 1 ml de etanol se agregan 9.2  $\mu$ l de ácido clorhídrico acuoso al 37 % en peso. La mezcla de la reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de la reacción, una masa sólida, es enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente, absorbida en acetona, filtrada y lavada con poca acetona. El residuo se disuelve en agua y se extrae con diclorometano. La fase acuosa es llevada a un valor pH de 9 con 10 ml de 1 N NaOH y es extraída con diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 3-(3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo como aceite de color marrón; ESI 203.
- 3.2 Una solución de 677 mg (3.35 mmol) de 3-(3-dimetilaminopropionil)-benzonitrilo en 5 ml de THF es mezclada con 1.0 ml (17 mmol) de yodometano y se deja durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona, se lava con terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío: [3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propil]-trimetilamonio-yoduro como cristales de color beige; ESI 217.
- 3.3 Una solución de 470 mg de (1.37 mmol) [3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propil]-trimetilamonio-yoduro en 2 ml de DMF, mantenida bajo nitrógeno, es calentada hasta alcanzar 50 °C y se agregan 139  $\mu$ l (2.87 mmol) de hidróxido de hidracinio. La mezcla de la reacción se agita durante una hora a 50° C y a continuación se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregan 294 mg (1.37 mmol) de ácido acético 3-bromofenilo y 340 mg (1.78 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida- hidrocioruro. La mezcla de la reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 3-{1-[2-(3-bromofenil)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-benzonitrilo como una sustancia sólida de color amarillento; ESI 368, 370.

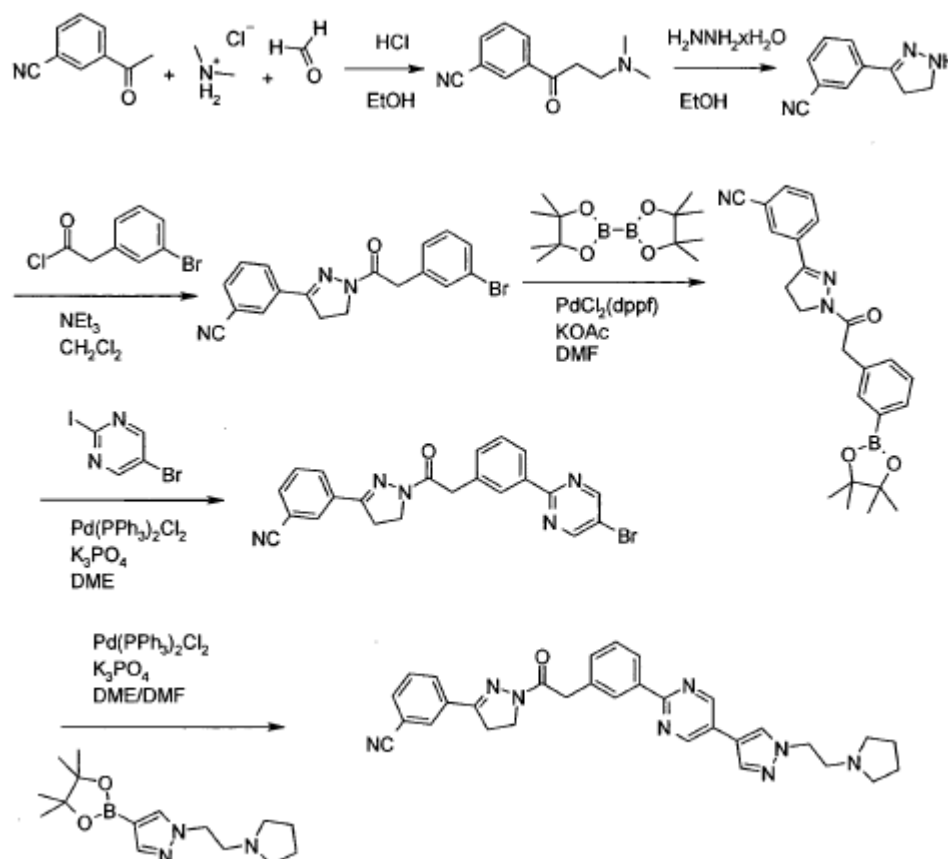
#### Ejemplo 4

- La producción de 1-[3-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-etanona ("A6") tiene lugar de forma análoga al siguiente esquema



### Ejemplo 5

Producción de 3-(1-(2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-acetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-yl)-benzonitrilo ("A7") y de 3-(1-[2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-fenil]-acetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo ("A5"):



5.1 A una suspensión de 29,6 g (200 mmol) de 3-acetilbenzonitrilo, 7,81 g de paraformaldehído y 21,2 g (6260 mmol) de cloruro de dimetilamonio en 32 ml de etanol se agrega 1 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37 % en peso. La mezcla de la reacción se agita durante 18 horas a 80°C. La mezcla de la reacción, una masa sólida, es enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente, absorbida en acetona, filtrada y lavada con poca acetona. El residuo se disuelve en agua y se extrae con diclorometano. La fase acuosa es llevada a un valor pH de 9 con 1 N NaOH y es extraída con diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 3-(3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo como aceite de color amarillo anaranjado; ESI 203.

5.2 Una solución de 2.02 g (10.0 mmol) de 3-(3-dimetilaminopropionilo)-benzonitrilo y 1.31 ml (26.9 mmol) de hidróxido de hidracinio en 3.5 ml de etanol es calentada bajo nitrógeno hasta alcanzar la ebullición. La mezcla de la reacción se evapora y el residuo se distribuye entre agua y terc.-butil.metil-éter. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 3-(4,5-dihidro-1 H-pirazol-3-il)-benzonitrilo crudo como un aceite viscoso de color amarillo Òl; ESI 172. Éste se conserva bajo nitrógeno y se utiliza para la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional.

5.3 Una solución de 1.60 g (aprox. 6.6 mmol) de 3-(4,5-dihidro-1 H-pirazol-3-il)-benzonitrilo en crudo y 1.86 g (7.97 mmol) de (3-bromofenil)-cloruro de acetilo en 13 ml de diclorometano, mantenida bajo nitrógeno, es enfriada hasta alcanzar 0° C y se agrega a 1.38 ml (9.96 mmol) de trietilamina. Después de agitar 5 horas a temperatura ambiente se agregan 25 ml de una solución saturada de carbonato de sodio. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 3-{1-[2-(3-bromofenil)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-benzonitrilo como una sustancia sólida de color amarillo; ESI 368,370.

5.4 Una solución de 748 mg (2.03 mmol) de 3-{1-[2-(3-bromofenil)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-benzonitrilo y 659 mg (2.54 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 4 ml de DMF se mezcla con 598 mg (6.09 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 45 mg (0.061 mmol) de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloro paladio(II) y se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 3-(1-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo como sustancia sólida de color marrón; ESI 416.

5.5 Una suspensión de 333 mg (0.77 mmol) de 3-(1-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo y 348 mg de (1.19 mmol) 2-bromo-5-iodopirimidina en 1.5 ml de etilenglicol dimetil éter es mezclada con 490 mg (2.31 mmol) de tripotasio fosfato-trihidrato y calentada bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 22 mg (0.03 mmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro, se agrega una gota de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante 18 horas bajo nitrógeno a 80° C. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con petroléter/terc.-butil.metil-éter como eluyente: 3-(1-[2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo ("A7") como cristales incoloros; ESI 446,448;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ[ppm] 3.32 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.23 (m, 2H), 8.41 (s, 1 H), 9.07 (s, 2H).

5.6 Una suspensión de 153 mg (0.32 mmol) de 3-(1-[2-[3-(5-bromo-pirimidina-2-il)-fenil]-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo y 159 mg (0.48 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)-1 H-pirazol y 136 mg (1.07 mmol) de tripotasio fosfato-trihidrato en 1,2-dimetoxietano 1 ml de dimetilformamida es calentada bajo nitrógeno hasta alcanzar 80° C. Se agregan a continuación 22.5 mg (32 µmol) de bis(trifenilfosfina)-palladio(II)-cloruro, se agrega 1 gota de trietilamina y se agita durante 42 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se enfría y se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada.

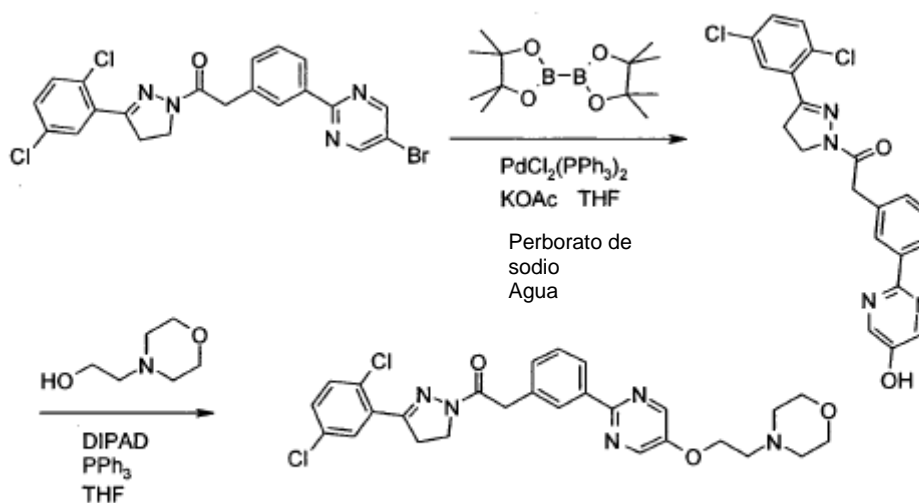
El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente:

3-{1-[2-[3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1 H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-fenil]-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-benzonitrilo ("A5") como sustancia sólida de color marrón; ESI 532;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ[ppm] 1.68 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.97 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H) 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.45 (s, 1H) 9.13 (s, 2H).

## Ejemplo 6

Producción de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-etanona ("A8"):



5 La producción del material inicial (2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro- pirazol-1-il]-etanona) está descrita en el ejemplo 1.

La producción de pirimidinol (1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona) está descrita en el ejemplo 2.

6.1 Una suspensión, mantenida bajo nitrógeno, de 646 mg (1.31 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etanona, 417 mg (1.63 mmol) de bis(pinacolato)-diboro, 383 mg (3.90 mmol) de acetato de potasio y 18.3 mg (0.026 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro en 5 ml de THF es agitada durante 18 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se diluye con THF, se mezcla con carbón activado, se filtra en caliente y se lava con THF. El filtrado se concentra en vacío a un volumen de aproximadamente 4 ml. Se agregan 4 ml de agua y 195 mg de perborato de sodio, y la suspensión resultante se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfría hasta alcanzar 4° C y se succiona. El precipitado se lava con THF y agua, y se seca en vacío: 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-etanona como cristales incoloros; ESI 457.

6.2 Una suspensión de 108 mg (0.253 mmol) de 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-fenil]-etanona, 100 mg (0.38 mmol) de trifenilfosfina y 64.4 µl de 2-morfolinoetanol en 0.5 ml de THF se enfrían en baño de hielo y lentamente se agregan mediante goteo 74 µl (0.38 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-etanona ("A8") como cristales incoloros; ESI 540;

25 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ[ppm] 2.56 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 3.48 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 4.00 (t, J = 10 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (dd, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.71 (s, 2H).

Datos farmacológicos

Inhibición de met - quinasa

Tabla 1

Nº del compuesto	IC <sub>50</sub> (enzima)	IC <sub>50</sub> (célula)
"A1"	A	A
"A7"	A	A
"A8"	A	A
IC <sub>50</sub> : 1 nM - 0,1 μM = A 0,1 μM - 10μM = B > 10 μM = C		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

#### Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

#### Ejemplo B: Supositorios

- 10 Una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

#### Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> • 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> • 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

#### Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

#### Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

#### Ejemplo F: Grageas

- 25 De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

#### Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de sustancia activa de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

#### Ejemplo H: Ampollas

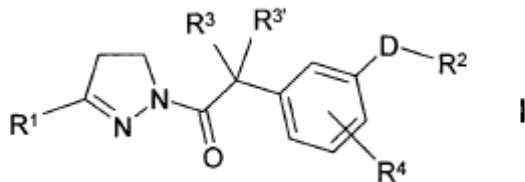


## ES 2 507 573 T3

Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R<sup>1</sup> representa Ar,

R<sup>2</sup> representa H, A, Het, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het u O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het,

R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> representan H oder A, de forma conjunta también alqueno con 2-5 átomos de C,

R<sup>4</sup> representa H,

10 D representa tiazoldiilo, tiofenodiilo, furanodiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazinadiilo, pirazinadiilo, piridinadiilo o pirimidinadiilo, donde los radicales también pueden ser mono-, di- o tri-sustituidos por Hal y/o por A,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Ar representa fenilo mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por CN,

15 Het representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di- sustituidos por A y/o por [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,

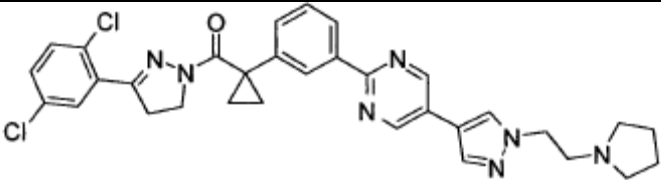
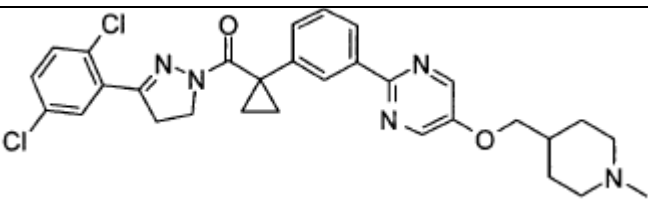
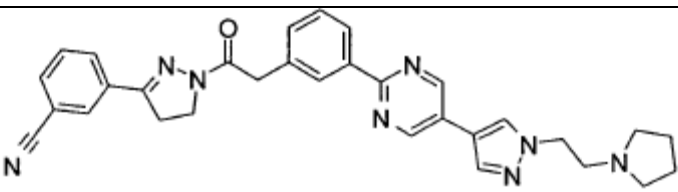
Het<sup>1</sup> representa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, donde los radicales pueden también ser mono- o di- sustituidos por =O y/o por A,

Hal representa F, Cl, Br o I,

20 n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº	Estructura y/o nombre
"A1"	1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-etanona
"A2"	
"A3"	1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-il]-2-(3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil)-etanona
"A4"	
"A5"	 <p data-bbox="296 1189 1414 1245">3-{1-[2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-acetil]-4,5-dihidro-1H-pirazol- 3-il}-benzonitrilo</p>
"A6"	1-[3-(2,5-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-etanona
"A7"	3-(1-{2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-acetil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-benzonitrilo
"A8"	1-[3-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-etanona

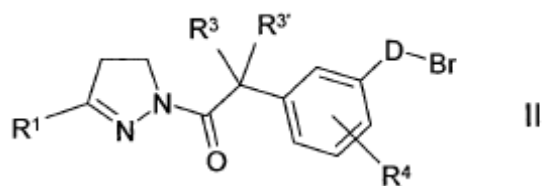
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 5 3. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) para producir un compuesto de la fórmula I,

en donde R<sup>2</sup> representa Het,

un compuesto de la fórmula II



en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,  
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



5 en donde

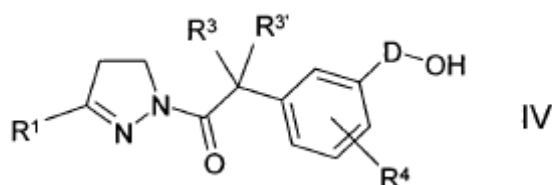
$R^2$  representa Het y

X representa un radical del ácido borónico

o

b) para producir un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^2$  representa  $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ ,

10 un compuesto de la fórmula IV



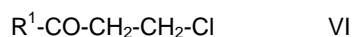
en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,  
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



15 en donde  $R^2$  representa  $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ ,

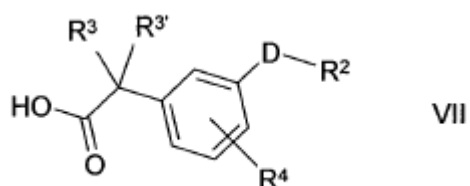
o

c) un compuesto de la fórmula VI



en donde  $R^1$  representa lo indicado en la reivindicación 1,

20 se hace reacción con hidrazina y con un compuesto de la fórmula VI



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y D representan lo indicado en la reivindicación 1,

o

d) al acilar o alquilar un grupo amino un radical  $R^2$  se convierte en otro radical  $R^2$ ,

o

5 e) donde se libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

10 4. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

5. Compuestos según las reivindicaciones 1-2, y sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para utilizar para el tratamiento de enfermedades, donde la enfermedad a ser tratada consiste en un tumor sólido.

15 6. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

7. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

20 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, y/o de sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.