

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 788**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/08** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 231/56** (2006.01)

**C07D 249/18** (2006.01)

**C07D 263/58** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/4523** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10706554 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2414327**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores de autotaxina**

30 Prioridad:

**02.04.2009 EP 09004858**

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

**30.01.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STAEHLE, WOLFGANG;  
SCHIEMANN, KAI y  
SCHULTZ, MELANIE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 527 788 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos como inhibidores de autotaxina.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

La presente invención hace referencia a compuestos y a la utilización de compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a un incremento del nivel de ácido lisofosfatídico, así como hace referencia también a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

10 En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I que preferentemente inhiben una o más enzimas que regulan y/o modulan el nivel de ácido lisofosfatídico (lysophosphatidic acid o abreviado LPA), a composiciones que contienen esos compuestos, así como a procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades y afecciones como angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, enfermedad neurodegenerativa, restenosis, para la curación de heridas o en caso de rechazo a un trasplante. En particular, lo compuestos acordes a la invención son adecuados para la terapia o profilaxis de enfermedades cancerosas.

15 La autotaxina (ATX) es una enzima responsable del aumento del nivel de ácido fosfatídico en ascitis y plasma (Xu y otros, 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, página 1223 y Xu y otros, 1995, Biochem. J. Vol- 309, página 933). La ATX transforma la lisofatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (Tokumura y otros, 2002, J. Biol. Chem., Vol 277, página 39436 y Umezu-Gozo y otros, 2002, J. Biol. Chem., Vol. 158, página 227). El LPA es un intermediario lipídico intercelular que influye en un gran número de procesos biológicos y bioquímicos, como por ejemplo en la contracción de la musculatura lisa, la agregación trombocítica y la apoptosis (Tigyi y otros, 2003 Prog. Lipid Res. Vol 42, página 498 y Mills y otros, 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, página 582 y Lynch y otros, 2001 Prost. Lipid Med. Vol.64, página 33). Además, el LPA puede hallarse en altas concentraciones en plasma y líquido de ascitis en pacientes con cáncer de ovario de fase precoz y tardía. El LPA desempeña allí un papel en la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente, las cuales pueden conducir a una metástasis (Xu y otros, 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, página 1223 y Xu y otros, 1995, Biochem. J. Vol- 309, página 933). Estos procesos biológicos y patobiológicos se conectan por medio de la activación a través de LPA de receptores acoplados a la proteína G (Contos y otros, 2000, Mol. Pharm. Vol 58, página 1188).

20 Por este motivo, para el tratamiento de pacientes con tumores se considera deseable la reducción del nivel de LPA. Esto puede lograrse a través de la inhibición de enzimas que están involucradas en la biosíntesis del LPA como, por ejemplo, la autotaxina (ATX, Sano y otros, 2002, J. Biol. Chem. Vol. 277, página 21197 y Aoki y otros, 2003, J. Biol. Chem. Vol. 277 página 48737). La autotaxina pertenece a la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos (Goding y otros, 1998, Immunol. Rev. Vol. 161, página 11) y representa un punto de partida importante en la terapia antitumoral (Mills y otros, 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, página 582 y Goto y otros, 2004 J. Cell. Biochem. Vol. 92, página 1115), ya que se expresa de modo intensificado en tumores y provoca la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente, lo cual puede conducir a una metástasis (Nam y otros, 2000, Oncogene, Vol. 19 página 241). Además, la autotaxina, junto con otros factores angiogénicos, provoca la formación de vasos sanguíneos en el marco de la angiogénesis (Nam y otros, 2001, Cancer Res. Vol. 61 página 6938). La angiogénesis es un proceso importante en el crecimiento de tumores, donde dicho proceso asegura el suministro de nutrientes al tumor. Por este motivo, la inhibición de la angiogénesis es un punto de partida importante para la terapia del cáncer y tumoral, mediante el cual el tumor en cierto modo puede ser desnutrido (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 6, páginas 273-286).

25 Sorprendentemente, se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención producen una inhibición específica de la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial de la autotaxina. Los compuestos acordes a la invención muestran preferentemente una ventajosa actividad biológica, que puede ser comprobada fácilmente en los ensayos aquí descritos a modo de ejemplo. En los ensayos de este tipo, los compuestos acordes a la invención muestran y producen preferentemente un efecto inhibitor que usualmente se documenta a través de valores IC<sub>50</sub> en un rango apropiado, preferentemente en el rango micromolar y con mayor preferencia en el rango nanomolar.

30 En general, con los compuestos de la fórmula I pueden tratarse todos los tumores sólidos y no sólidos, como por ejemplo la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, de ovario y de pulmón, entre ellos el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar microcelular. Entre otros ejemplos se cuentan el carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

Del modo antes indicado, los efectos del compuesto acorde a la invención son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos acordes a la invención son de utilidad en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que son influenciadas a través de una inhibición de una o varias pirofosfatasa y/o fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial de autotaxina.

- 5 Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos acordes a la  
10 invención a un paciente que requiera una administración de esa clase.

Es posible demostrar que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante.

- 15 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.

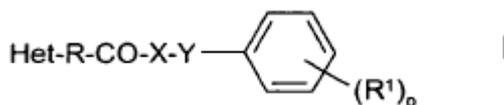
- 20 La sensibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es combinado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular, inhibir la migración celular o bloquear la secreción celular de sustancias promotoras de angiogénesis, donde 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  
25 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 puede comprobar la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

#### ESTADO DEL ARTE

- 30 Los compuestos que tienen la capacidad de inhibir la autotaxina se encuentran descritos en Peng y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (17, 2007, páginas 1634-1640). Los compuestos allí descritos representan análogos de lípidos que en cuanto al aspecto estructural no presentan similitudes con los compuestos acordes a la invención. Los inhibidores de autotaxina de moléculas pequeñas se conocen a través de Parrill y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008), páginas 1784-1795.
- 35 Inhibidores de autotaxina con una estructura similar se describen en la solicitud WO2009/046841.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



en donde

- 40  $\text{R}^1$  representa H, A, Hal,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{S}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$  o COA,

$\text{R}^3$  representa H o A,

X representa O, NH o  $\text{CH}_2$ ,



A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, NH y/o por S, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

5 n representa 0,1, 2 ó 3,

m representa 0, 1 ó 2,

p representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

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

10 Los compuestos de la fórmula I representan también sus formas ópticamente activas (estereoisómeros), tautómeros, polimorfos, enantiómeros, racematos, diastereómeros, así como los 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.

15 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.

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:

20 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.

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

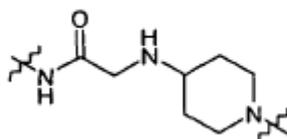
25 Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

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

30 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones, así como sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa

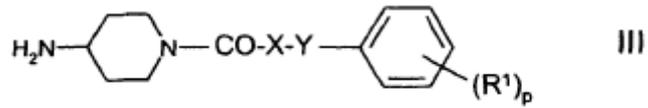


35 un compuesto de la fórmula II



en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1 y L representa Cl o Br,  
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



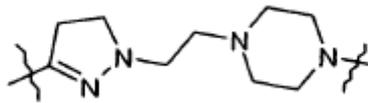
5 en donde

X, Y, R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

o

b) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



10

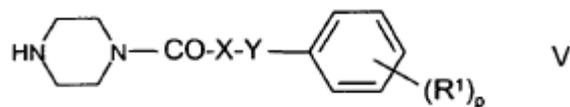
un compuesto de la fórmula IV



en donde

15 Het representa lo indicado en la reivindicación 1 y L representa Cl o Br,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



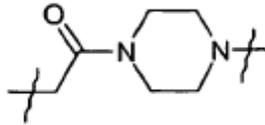
en donde

X, Y, R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

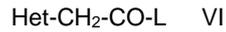
20 o

c) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula VI



en donde

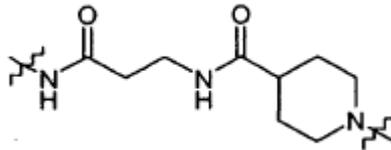
5 Het representa la indicado en la reivindicación 1 y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V

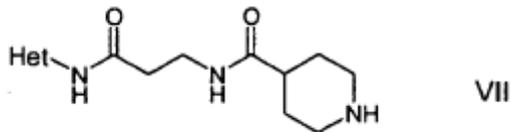
o

d) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

10 R representa



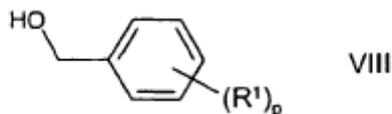
un compuesto de la fórmula VII



en donde

15 Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII



en donde

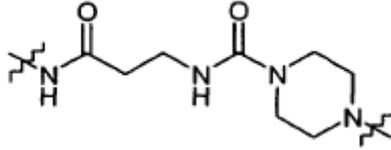
R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

20 y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno,

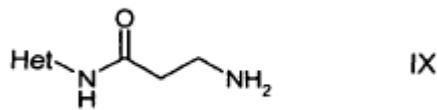
o

e) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula IX



5

en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

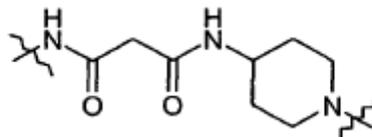
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V

y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno,

10 o

f) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula X

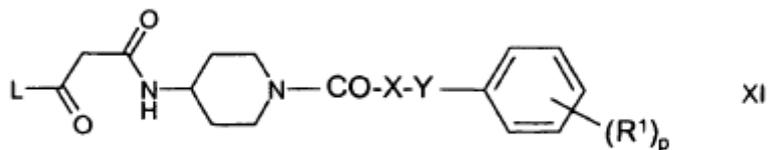
15



en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XI



20 en donde

X, Y, R<sup>1</sup>, p representan lo indicado en la reivindicación 1,

y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,

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

5 A representa alquilo, preferentemente no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. Alquilo, 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-etil2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluormetilo.

10 Alquilo, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo. Alquilo representa también cicloalquilo.

Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

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

De manera preferente, R<sup>1</sup> representa Hal.

15 R<sup>3</sup>, de forma preferente, representa H o metilo.

X, de manera preferente, representa O o CH<sub>2</sub>.

Y, preferentemente, representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>O.

p representa preferentemente 1, 2 ó 3, además 4 ó 5.

De manera preferente, n representa 0, 1, 2 ó 3.

20 Para la invención en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces, como por ejemplo R, 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.

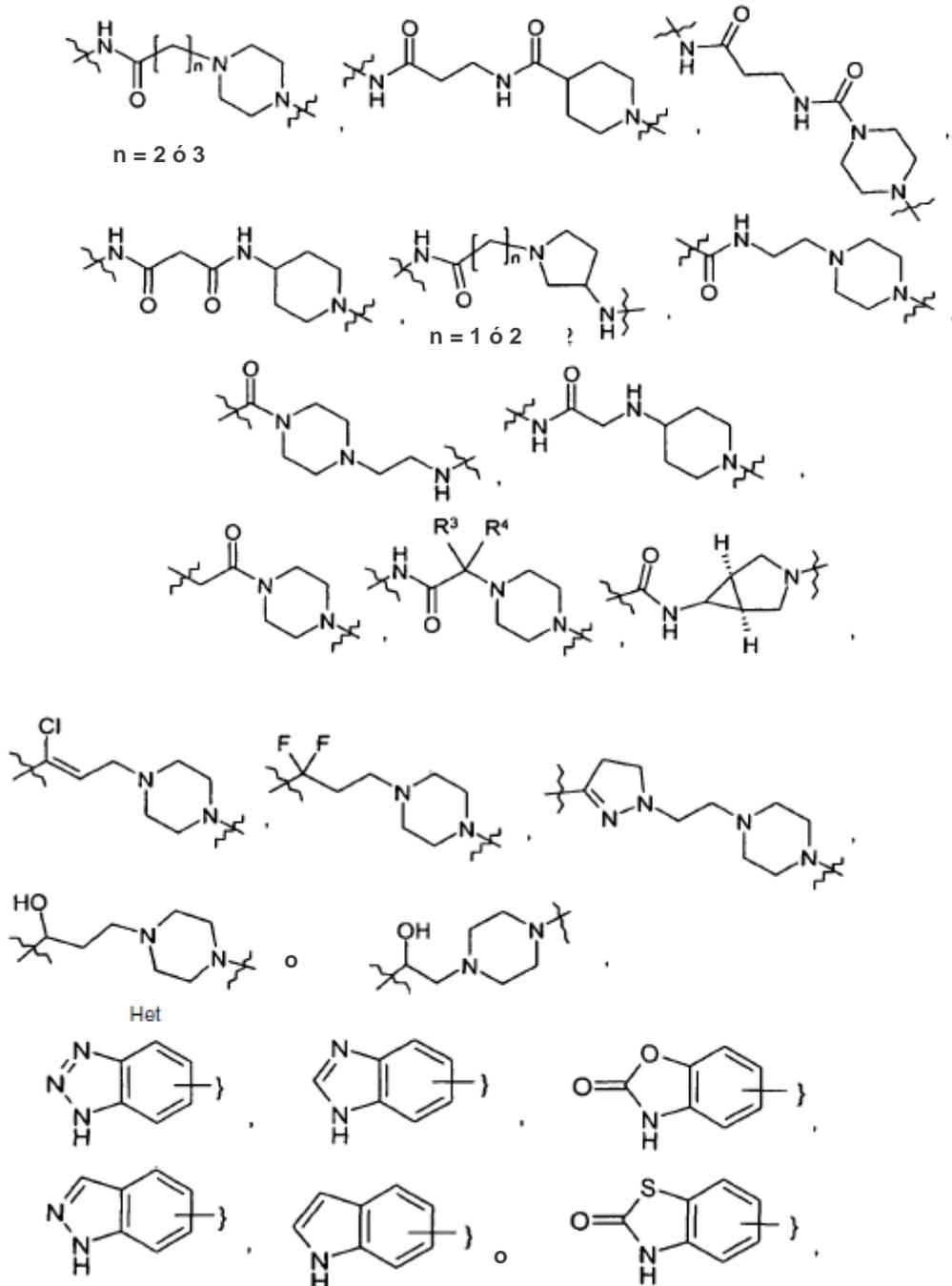
25 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente.

Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a le correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen la representación indicada en la fórmula I, sin embargo donde

en la  
en lb  
en lc  
en ld  
en le

R<sup>1</sup>  
X  
Y  
P  
R<sup>1</sup>  
X  
Y  
R

representa Hal  
representa O ó CH<sub>2</sub>  
representa CH<sub>2</sub> ó CH<sub>2</sub>O  
representa 1, 2 ó 3  
Hal  
O ó CH<sub>2</sub>  
CH<sub>2</sub> ó CH<sub>2</sub>O



A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

5 Hal representa F, Cl, Br o I,

P representa 1, 2 ó 3,

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

5 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 reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

10 Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se las aísla de la mezcla reactiva, sino que se las hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos iniciales de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI por lo general son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

Generalmente los eductos también pueden adquirirse a través del comercio.

15 En los compuestos de las fórmulas II, IV, VI, XI, de manera preferente, L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o aril-sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- toilsulfoniloxi).

De manera preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

20 La reacción tiene lugar generalmente en un disolvente inerte, en presencia de un medio fijador de ácido, preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser conveniente agregar una base orgánica como trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.

25 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos  $-30^{\circ}$  y  $140^{\circ}$ , normalmente entre  $-10^{\circ}$  y  $90^{\circ}$  y en especial entre unos  $0^{\circ}$  y unos  $70^{\circ}$ ; de forma completamente preferente entre  $15^{\circ}$  y  $35^{\circ}$  C.

30 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.

35 Se consideran especialmente preferentes la piridina, el acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

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 bajo las condiciones antes descritas.

De manera preferente la reacción tiene lugar en acetonitrilo a  $100^{\circ}$ C, añadiendo  $\text{NaHCO}_3$ .

40 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 V. En los compuestos de la fórmula VI, de manera preferente, X representa OH. De manera preferente, para la reacción el grupo carboxi se transforma en un éster activo.

Los radicales de este tipo para activar el grupo carboxi en reacciones de acilación típicas se encuentran descritos en publicaciones (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).

45 De manera conveniente, los ésteres activados se forman in situ, por ejemplo añadiendo HOBt o N-hidroxisuccinimida

De manera preferente la reacción se logra en presencia de un agente de deshidratación, como por ejemplo de una carbodiimida, como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) o N-3-dimetilaminopropil-

N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además propano ácido fosforoso anhídrido (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Por lo general la reacción tiene lugar en un disolvente inerte.

5 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -15° y 150°, normalmente entre -5° y 90° y de forma especialmente preferente entre 20° y 60° C.

De manera preferente, la reacción tiene lugar en DMF a temperatura ambiente, preferentemente agregando Nmetilmorfolina.

10 De manera preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno.

La reacción tiene lugar en un disolvente inerte, bajo las condiciones antes descritas. Preferentemente la reacción tiene lugar en DMF a temperatura ambiente, añadiendo un componente carbonilo, como CDI.

15 De manera preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula V y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno.

La reacción tiene lugar en un disolvente inerte, bajo las condiciones antes descritas. Preferentemente la reacción tiene lugar en DMF a temperatura ambiente, añadiendo un componente carbonilo, como CDI, y una base, como trietilamina.

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

De manera preferente la reacción tiene lugar bajo las mismas condiciones que en el caso de la reacción del compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula V.

25 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, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 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'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, 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 poseen 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, hidrocioruro, 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.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta 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.

Tal como se ha indicado, 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.

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.

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 trihidrocioruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse 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.

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 vehículos y/o adyuvantes.

- 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.
- 10 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 vehículos o adyuvantes.
- 15 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.
- 20 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 vehículo 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 40 45 50 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.
- 55 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 polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

5 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.

10 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, por ejemplo como 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.

15 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales, solvatos y los derivados de éstos fisiológicamente funcionales pueden administrarse 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 vehículos 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 polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

20

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 administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

25 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.

30 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.

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 vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

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

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

40 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 suministra 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 spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

45 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.

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

50 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

5 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.

10 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.

15 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 derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

30 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos 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.

35 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 de sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

40 Se consideran preferentes, pero no de forma exclusiva, los medicamentos de la tabla 1, combinados con los compuestos de la fórmula I. Una combinación de la fórmula I y medicamentos de la tabla I puede combinarse también con compuestos de la fórmula VI.

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

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

| Tabla 1                               |  |  |
|---------------------------------------|--|--|
| Antibióticos antitumorales            | Dactinomicina (Actinomicina D)<br>Doxorubicina (Adriamicina)<br>Deoxirubicina<br>Valrubicina<br>Daunorubicina (Daunomicina)<br>Epirubicina<br>Terarubicina<br>Idarubicina<br>Rubidazona<br>Plicamicina<br>Porfiomicina<br>Cianomorfolino-doxorubicina<br>Mitoxantrona (Novantron)  | Amonafida<br>Azonafida<br>Antrapirazol<br>Oxantrazol<br>Losoxantrona<br>Sulfato de Bleomicina (Blenoxano)<br>Ácido de bleomicina<br>Bleomicina A<br>Bleomicina B<br>Mitomicina C<br>MEN-10755 (Menarini)<br>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)  |
| Agentes antimetabólicos               | Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Colquiicina<br>Vinblastina<br>Vincristina<br>Vinorelbina<br>Vindesina<br>Dolastatina 10 (NCI)<br>Rizoxina (Fujisawa)<br>Mivobulina (Warner-Lambert)<br>Cemadotina (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epotilona B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Criptoficina 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunina (Fabre)<br>Auristatina PE (hormona Teikoku)<br><br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexina (Protarga) | SB 408075 (GlaxoSmithKline)<br><br>E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell Therapeutics)<br><br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatina A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrina-B (PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient NeuroPharma)<br>Azaepotilona B (BMS)<br><br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-Profármaco (OXiGENE)<br>Dolastatina-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| Inhibidores de aromatasa              | Aminoglutetimida<br>Letrozol<br>Anastrozol<br>Formestan  | Exemestano<br>Atamestano (BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)   |
| Inhibidores de síntesis de timidilato | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)  | Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)  |

| Tabla 1  |   |  |
|--|---|--|
| Antagonistas de ADN  | Trabectedina (PharmaMar)<br>Glufosfamida (Baxter International)<br>Albumina + 32P (Isotope Solutions)<br>Timectacina (NewBiotics)<br>Edotretotid (Novartis) | Mafosfamida (Baxter International)<br><br>Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals)<br>O6-Bencilguanina (Paligent) |
| Inhibidores de farnesiltransferasa                                       | Arglabina (NuOncology Labs)<br>Ionafarnib (Schering-Plough)<br>BAY-43-9006 (Bayer)  | Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Perillylalkohol (DOR BioPharma)  |
| Inhibidores de bombas  | CBT-1 (CBA Pharma)<br>Tariquidar (Xenova)<br>MS-209 (Schering AG)   | Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly)<br>Biricodar-Dicitrato (Vertex)                                     |
| Inhibidores de histona acetiltransferasa                                 | Tacedinalina (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)   | Pivaloioximetilbutirato (Titan)<br>Depsipéptido (Fujisawa)   |
| Inhibidores de metalproteinasas<br>Inhibidores de ribonucleosidreductasa | Neovastat (Aeterna Laboratories)<br><br>Marimastat (British Biotech)<br>Maltolato de galio (Titan)<br>Triapina (Vion)                                       | CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabina (Aventis)<br>Didox (Molecules for Health)         |
| Agonistas/Antagonistas de TNF-alfa                                       | Virulizin (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)   | Revimid (Celgene)  |
| Antagonistas de receptor de endotelina-A                                 | Atrasentan (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)   | YM-598 (Yamanouchi)  |
| Agonistas de receptor de ácido retinoico                                 | Fenretinida (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)  | Alitretinoína (Ligand)   |

| Tabla 1                             |   |   |
|-------------------------------------|---|---|
| Inmunomoduladores                   | <p>Interferona<br/>Oncophage (Antigenics)<br/>GMK (Progenics)</p> <p>Vacuna - adenocarcinoma (Biomira)</p> <p>CTP-37 (AVI BioPharma)<br/>JRX-2 (Immuno-Rx)<br/>PEP-005 (Peplin Biotech)<br/>Vacunas Synchrovax (CTL Immuno)<br/>Vacuna - Melanoma (CTL Immuno)<br/>p21-Vacuna -RAS (GemVax)</p>                                       | <p>Terapia de dexosoma (Anosys)</p> <p>Pentrix (Australian Cancer Technology)</p> <p>JSF-154 (Tragen)<br/>Vacuna contra el cáncer (Intercell)<br/>Norelina (Biostar)<br/>BLP-25 (Biomira)<br/>MGV (Progenics)<br/>Beta-Aletina (Dovetail)<br/>CLL-Thera (Vasogen)</p>                   |
| Agentes hormonales y antihormonales | <p>Estrógeno<br/>Estrógeno conjugado<br/>Etinilestradiol<br/>Clortrianiseno<br/>Idenestrol<br/>Hidroxiprogesterona-caproato<br/>Medroxiprogesterona<br/>Testosterona<br/>Propionato de testosterona<br/>Fluoximesterona<br/>Metilttestosterona<br/>Dietilstilbestrol<br/>Megestrol<br/>Tamoxifeno<br/>Toremofina<br/>Dexametasona</p> | <p>Prednisona<br/>Metilprednisolona<br/>Prednisolona<br/>Aminoglutetimida<br/>Leuprolida<br/>Goserelina<br/>Leuporelina<br/>Bicalutamida<br/>Flutamida<br/>Octreotida<br/>Nilutamida<br/>Mitotano<br/>P-04 (Novogen)<br/>2-Metoxiestradiol (EntreMed)</p> <p>Arzoxifeno (Eli Lilly)</p> |
| Agentes fotodinámicos               | <p>Talaporfina (Light Sciences)<br/>Theralux (Theratechnologies)<br/>Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)</p>   | <p>Pd- bacteriofeoforbido (Yeda)<br/>Lutecio texafirina (Pharmacyclics)<br/>Hipericina</p>  |

| Tabla 1                         |  |  |
|---------------------------------|--|--|
| Inhibidores de tirosina quinasa | <p>Imatinib (Novartis)<br/>Leflunomida (Sugen/Pharmacia)<br/>ZD1839 (AstraZeneca)<br/>Erlotinib (Oncogene Science)<br/>Canertinib (Pfizer)<br/>Escualamina (Genaera)<br/>SU5416 (Pharmacia)<br/>SU6668 (Pharmacia)<br/>ZD4190 (AstraZeneca)<br/>ZD6474 (AstraZeneca)<br/>Vatalanib (Novartis)<br/>PKI166 (Novartis)<br/>GW2016 (GlaxoSmithKline)<br/>EKB-509 (Wyeth)<br/>EKB-569 (Wyeth)</p>   | <p>Kahalid F (PharmaMar)<br/>CEP- 701 (Cefalona)<br/>CEP-751 (Cefalona)<br/>MLN518 (Millenium)<br/>PKC412 (Novartis)<br/>Fenoxodiol O<br/>Trastuzumab (Genentech)<br/>C225 (ImClone)<br/>rhu-Mab (Genentech)<br/>MDX-H210 (Medarex)<br/>2C4 (Genentech)<br/>MDX-447 (Medarex)<br/>ABX-EGF (Abgenix)<br/>IMC-1C11 (ImClone)</p>   |
| Diferentes agentes              | <p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo)<br/>BCX-1777<br/>Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm)<br/>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical)<br/>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)<br/>CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)<br/>GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton)<br/>Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)<br/>Tesimalifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)<br/>Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim)<br/>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> | <p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)<br/>Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A)<br/>Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon)<br/>R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore)<br/>3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech)<br/>Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo)<br/>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)<br/>Ácido minodróncico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)<br/>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</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>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 glutathion-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>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>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> |
|--|--|---|

Preferentemente, los compuestos de la fórmula I se combinan con agentes anticancerígenos.

Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia han sido descritos en el ámbito científico (véase la solicitud WO 00/61186).

10 El término "moduladores del receptor de estrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores del receptor de estrógeno figuran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7- (2,2,- dimetil- -1- oxopropoxi- 4- metil- 2- [4- [-2, (1- piperidinil) etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3 il) fenil-2,2- dimetilpropanoato, 4, 4'-dihidroxibenzofenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

El término "moduladores del receptor de andrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores del

receptor de andrógeno figuran, por ejemplo, finasterida y otros 5 $\alpha$ -inhibidores de reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

El término "moduladores del receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores del receptor de retinoide des esta clase figuran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, 13- cis- ácido retinoico, 9- cis- ácido retinoico, - difluorometilornitina, ILX23-7553, trans- N-(4'- hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. □

El término "agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que, en primer lugar, a través de un efecto directo sobre la función celular, conducen a la muerte de la célula, o a compuestos que inhiben la meiosis de la célula o interfieren en la misma; entre éstos figuran agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.

Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulcano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2-metilpridina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano-1,6, 6-diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilsperrina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxidecilo)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino- -3,7'- morfolino- -13-desoxo -10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi- -3- desamino- 3-aziridinil- -4- metilsulfonil- daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'- desoxi- 8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) benzolsulfonamida, anhdrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolil- t- butilamida, TDX258 y BMS188797. Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hieaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi- etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil] -5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7) nafto(2,3-d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropil amino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (diethylamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] -3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolina-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxilfluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi- -2'-metiliden - citidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)- sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi- 0,4-[N2-[2(E),4(E)-tetra decadienoil] -glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6- il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo , swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído- tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

Se considera como especialmente preferente la utilización del compuesto acorde a la invención para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tumorales.

De forma preferente, el tumor se selecciona del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

De forma aún más preferente, el tumor se selecciona del grupo conformado por el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, carcinoma de ovario, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

- 5 Se considera como aún más preferente la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

Bajo otro aspecto, la invención comprende un medicamento para el tratamiento de un paciente, el cual posee un neoplasma, como un cáncer, a través de la administración de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un agente antiproliferativo. Los agentes antiproliferativos considerados adecuados se indican en la tabla 1.

- 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. Los valores Rt se determinan por HPLC con los eluyentes mencionados.
- 15

Espectrometría de masas (MS): EI (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)  $(M+H)^+$ .

**(A) Método HPLC (no polar)**

Solvente A: agua + 0,1 % TFA

Solvente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

Flujo: 1,5 ml/min

- 25 Gradiente: 0,0 min 20% B  
5,0 min 100% B  
5,5 min 100% B  
6,0 min 20% B  
6,5 min 20% B

- 30 Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

**(B) Método HPLC/MS (polar)**

Solvente A: agua + 0,05 % ácido fórmico

Solvente B: acetonitrilo + 0,04 % ácido fórmico

Flujo: 2,4 ml/min, longitud de onda: 220nm

- 35 Gradiente: 0,0 min 4 % B  
2,8 min 100 % B  
3,3 min 100% B

3,4 min 4% B

Columna: Chromolith® Speed ROD RP-18e 50-4.6 mm

(C) Método HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm<sup>2</sup> (Nº de referencia 1.51450.0001) de la empresa Merck

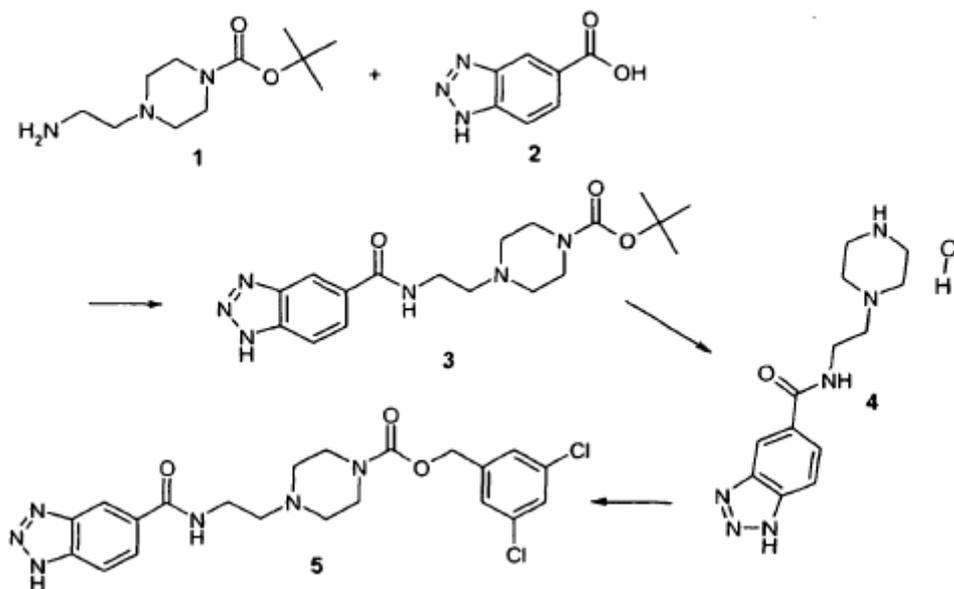
5 Gradiente: 5,0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4,4 min: A:B = 25:75, t = 4,5 min bis t = 5,0 min: A:B = 0:100

Flujo: 3,00 ml/min

Eluyente A: agua + 0,01% HCOOH (ácido fórmico)

Eluyente B: acetonitrilo + 0,01% HCOOH

Longitud de onda: 220 nm

10 **Ejemplo 1**Producción de 4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (**5**)

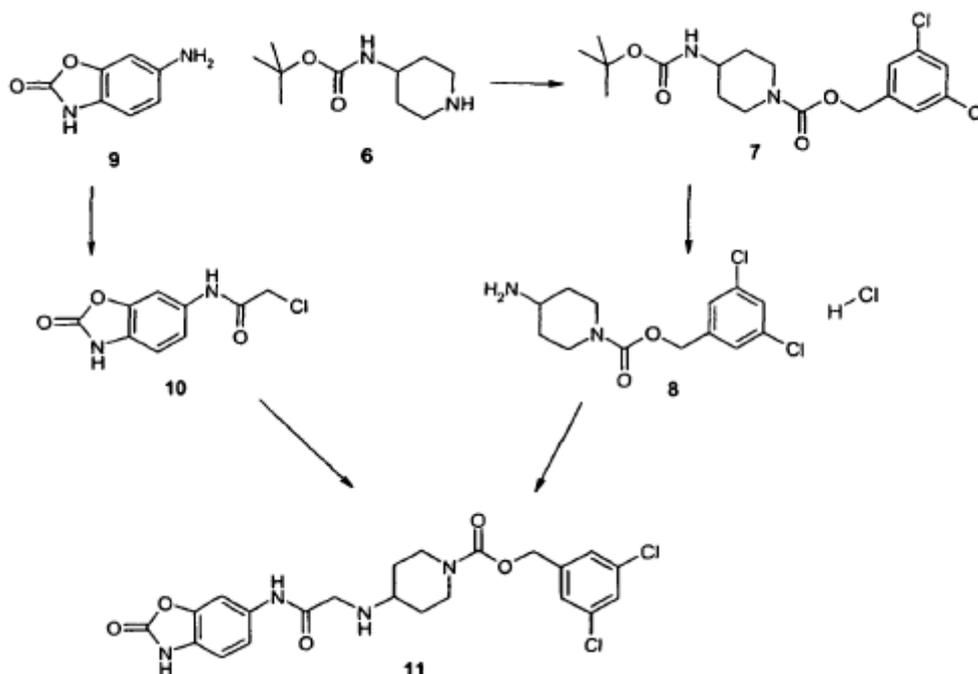
15 1.1 0,14 g (0,61 mmol) de **1**, 0,12 g (0,74 mmol) de **2** y 0,2 ml de 4-metilmorfolina se disuelven en 6 ml de DMF. Se agregan a continuación 0,14 g (0,73 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida x HCl (DAPECI) y 0,1 g (0,74 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retira en el evaporador rotativo, se diluye con agua (100 mL) y se extrae 2 veces con EE. La fase orgánica se seca mediante sulfato de magnesio, se separa mediante filtración y se evapora a sequedad. Se obtienen 0,21 g (92,3%) de **3** como cristales de color marrón.

20 1.2 0,21 g (0,56 mmol) de **3** se disuelven en 20 ml de HCl/isopropanol 5N y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Para que el producto precipite por completo, la carga se mezcla con 20 ml de éter. El producto se succiona y se seca a 45° C en el armario de secado en vacío. Se obtienen 157 mg (80 %) de cristales de color marrón.

25 1.3 50 mg (0,28 mmol) de 3,5-dicloro bencil alcohol y 60 mg (0,37 mmol) de 1,1'- carbonildiimidazol (CDI) se disuelven en 2 ml de DMF y se agita 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan 0,1 g (0,32 mmol) de **4** y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava con agua. A continuación la fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se separa a través de filtración, y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtienen 62 mg (46%) de **5** como cristales de color marrón claro.

**Ejemplo 2**

Producción de 4-[[[2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-metil]-amino]-piperidin-1-carboxilato de 3,5-dicloro bencilo (11)



5 2.1 169,0 g (1,13 mol) de **9** y 470 ml de trietilamina (3,39 mol) se colocan en 2 l de cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Bajo refrigeración con hielo se agrega una solución de 128 g (1,13 mol) de cloruro de cloroacetilo en 1l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de manera que no se superen los 8 °C de temperatura interna. Seguidamente se calienta a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción se mezcla con 3 l de agua, donde se forma un precipitado. El precipitado se succiona y se lava con agua y con un poco de metanol. Se obtienen 183 g (71,7%) de **10** como sustancia sólida amorfa.

15 2.2 0,5 g (0,28 mmol) de 3,5-dicloro bencil alcohol y 0,55 g (3,4 mmol) de 1,1'- carbonildiimidazol (CDI) se disuelven en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agita 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan 0,56 g (2,8 mmol) de **6** y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava con agua. A continuación la fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se separa a través de filtración, y el disolvente se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtienen 1,0 g (88%) de **7** como cristales de color blanco.

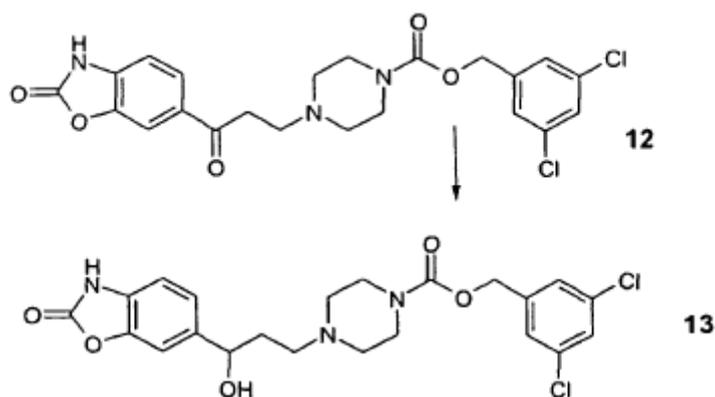
2.3 1,0 g (2,48 mmol) de **7** se disuelven en 100 ml de HCl/isopropanol 5N y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Para que el producto precipite por completo, la carga se mezcla con 200 ml de éter. El producto se succiona y se seca a 45° C en el armario de secado en vacío. Se obtienen 0,81 g (96 %) de cristales de color blanco **8**.

20 2.4 0,92 g (2,44 mmol) de **8** y 0,54 ml (3,9 mmol) de NEt<sub>3</sub> se colocan en 10 ml de DMF, a continuación se agregan 0,56 g (2,44 mmol) de **10**. Se agita 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con 30 ml de agua, los cristales precipitados fueron succionados. La separación por cromatografía de columnas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH da como resultado 0,26 g (21%) de **11** como cristales de color marrón;

RT [min] 3,68 (Método A).

**Ejemplo 3**

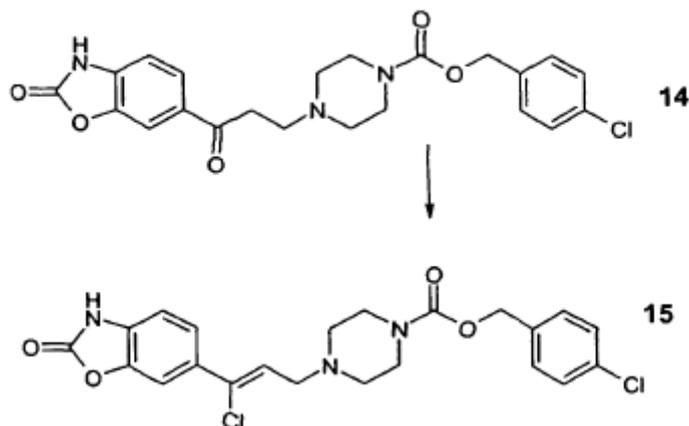
Producción de 4-[3-hidroxi-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 3,5-dicloro-bencilo (**13**)



5 0,1 g de **12** (0,21 mmol) se disuelven en 5 ml de etanol, a continuación se agregan 30,0 mg (0,79 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita 14 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se evapora en vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtienen 66 mg (65%) de **13** como sustancia sólida de tono amarillento; RT [min] 3,57 (Método A).

#### Ejemplo 4

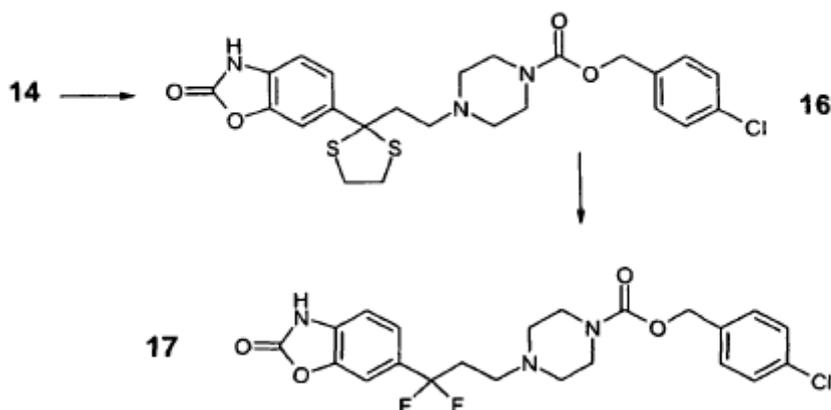
Producción de 4-[(Z)-3-cloro-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-alil]-piperazin-1-carboxilato de-4-cloro-bencilo (**15**)



10 0,1 g de **14** (0,23 mmol) se mezclan con 0,3 g (1,2 mmol) de 1,2-fenileno dioxitricloro fosforano y se calienta 2 horas a 100° C. La masa fundida de color marrón oscuro se mezcla con 5 ml de metanol y se trata 20 minutos en el baño de ultrasonido, donde precipita una sustancia sólida de color amarillo claro. Ésta se succiona y después de secarse a 45° C en el armario de secado se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtienen 5,8 mg (6%) de **15** como sustancia sólida de tono amarillento; RT [min] 3,57 (Método A).

#### Ejemplo 5

15 Producción de 4-[3,3-difluor-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo (**17**)

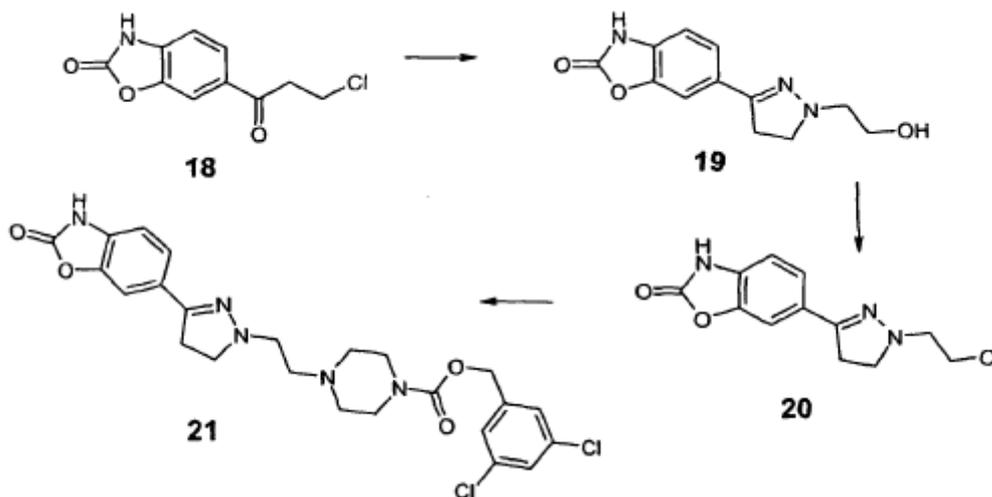


5.1 3,1 g (7,0 mmol) de **14** se disuelven en 2 ml de ácido acético glacial y 30 ml de DCM. Bajo exclusión de aire se agregan 1,3 ml (15 mmol) de etanoditiol, a continuación se agregan a modo de goteo, bajo exclusión de aire, 0,98 ml (7 mmol) de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético. Se agita 72 horas a temperatura ambiente y después se mezcla con 50 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub>. Los cristales precipitados se succionan. Se trata de un educto. La fase orgánica se separa y se seca con MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se separa, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con éster acético da como resultado 0,1 g (3%) de **16** como sustancia sólida amorfa.

5.2 57 mg (0,2 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína se colocan en 3 ml de diclorometano. Bajo exclusión de aire, a -78°, se agregan 0,23 ml (4 mmol) de piridin-fluoruro de hidrógeno. A continuación se agregan 100 mg (0,19 mmol) de **16**, suspendidos en 5 ml de diclorometano. Continúa agitándose durante otros 20 minutos. A continuación se retira la refrigeración y la mezcla de reacción se mezcla con 15 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separa, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante HPLC preparativo da como resultado 15 mg (17%) de **17** como sustancia sólida; RT [min] 2,96 (Método C).

## 15 Ejemplo 6

Producción de 4-{2-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (**21**)



6.1 10,0 g (44 mmol) de **18** se disuelven en 100 ml de etanol. A continuación se agregan 4,0 g (52 mmol) de hidroxietilhidrazina y seguidamente 7,0 ml (53 mmol) de trietilamina. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado amarillo producido se succiona y se seca a 45°C en el armario de secado en vacío. Se obtienen 4,1 g (37,4 %) de **19** como cristales de color amarillo.

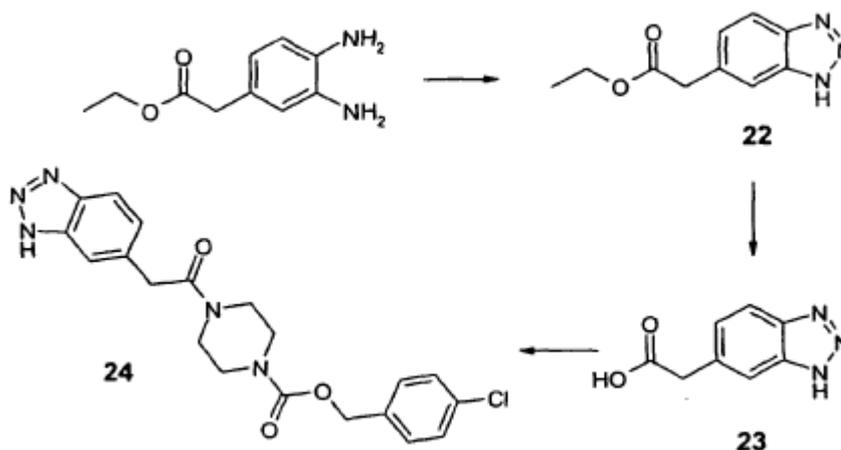
6.2 0,5 g (2,0 mmol) de **19** se disuelven en 10 ml de DMF. A continuación se agregan 0,5 ml (6,9 mmol) de cloruro de tionilo y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se

tritura con 10 ml de acetonitrilo, los cristales se succionan y se secan expuestos al aire. Se obtienen 0,32 g (60%) de **20** como cristales de tono verdoso.

- 5 6.3 0,12 g (0,4 mmol) de **20**, 0,13 g (0,4 mmol) de piperazin-1-carboxilato-3,5-diclorobencilo y 0,1 g (1,2 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> se agitan en 3 ml de acetonitrilo durante 16 horas a 100° C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se mezcla con 20 ml de agua y se extrae dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con NaSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con éster acético/metanol da como resultado 21 mg (10%) de **21** como cristales de color mostaza; RT [min] 2,80 (Método A).

### Ejemplo 7

Producción de 4-(2-(1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo (**24**)



- 10 7.1 5,0 g (26 mmol) de 3,4-diaminofenil etanoato de etilo se disuelven en 40 ml al 50 % en peso de ácido acético y se enfrían en el baño de hielo. Se agregan a modo de goteo 2,7 g (39 mmol) de nitrito de sodio en 20 ml de agua, de manera que la temperatura se mantiene por debajo de 10° C. Se agita 3 horas a 10° - 20° C. A continuación la carga se diluye con 200 ml de acetato etílico y se lava con agua. La fase orgánica se seca con NaSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. Se obtienen 5,7 g (108%) de **22** como aceite de color marrón (aún contiene un poco de disolvente).
- 15

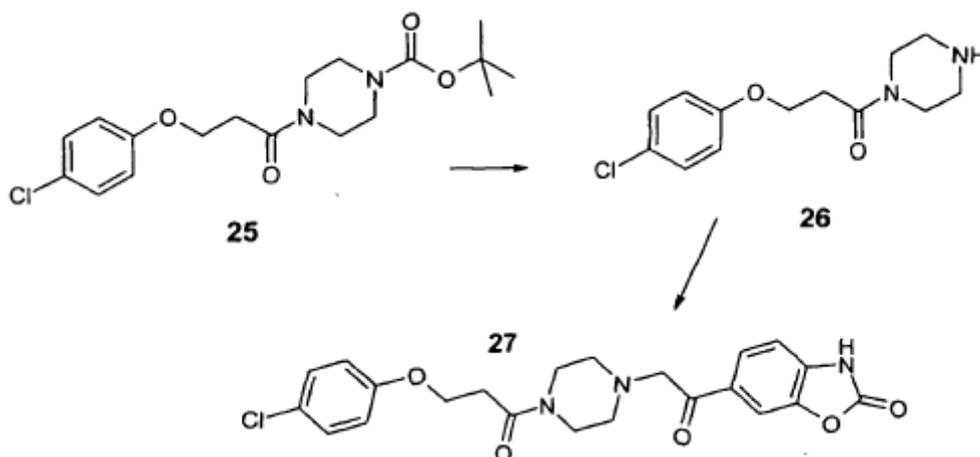
7.2 5,7 g (28 mmol) de **22** se disuelven en 25 ml de agua y 10 ml de EtOH y se mezcla con 75 ml de una solución acuosa al 5 % en peso de NaOH. Se calienta 3 horas a reflujo. Después de enfriarse se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se regula un pH de 4 con 5-6 N HCl en propanol. Los cristales precipitados se succionan. Se obtienen 3,3 g (56%) de **23** como cristales de color marrón.

- 20 7.3 220 mg (1,24 mmol) de **23**, 362 mg (1,24 mmol) de piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo -hidrocloruro, 168 mg (1,24 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 143 mg (1,24 mmol) de N-metilmorfolina y 238 mg (1,24 mmol) de 3- dimetilaminopropil-carbodiimida-hidrocloruro (DAPECI) se agitan en 10 ml de DMF 48 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. La purificación mediante HPLC preparativo da como resultado 16 mg (3%) de **24** como sustancia sólida incolora; RT [min] 3,73 (Método A).

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] 7.86 (d, J = 8.5, 1H), 7.75 (d, J = 1.4, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.34 (dd, J = 8.5,1.4, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.65-3.30 (m, 7H).

### Ejemplo 8

Producción de 6-(2-(4-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il)-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona (**27**)



8.1 500 mg (2,5 mmol) de 3-(4-clorofenoxi)-ácido propiónico, 464 mg (2,5 mmol) de boc-piperazina y 253 mg (2,5 mmol) de 4-metilmorfolina se colocan en 3 ml de DMF. A continuación se agregan 478 mg (2,5 mmol) de DAPECl y 337 mg (2,5 mmol) de HOBt y se agita 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el precipitado producido se succiona y se seca. Se obtienen 894 mg (97%) de **25**.

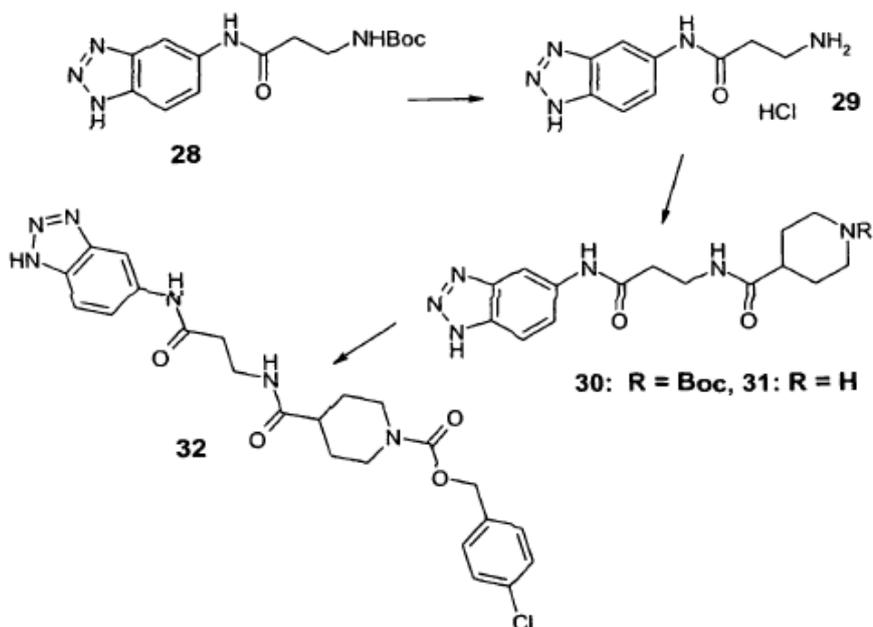
8.2 894 mg (2,4 mmol) de **25** se introducen en 10 ml 5-6N de HCl en propanol y se agita 0,5 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona y se seca. Se obtienen 661 mg (89%) de **26**.

8.3 104 mg (0,49 mmol) de 6-(2-cloracetil)-3H-benzoxazolona (síntesis descrita bajo el número de acta 102007047737.8 en la Oficina de Patentes Alemana) se colocan en 3 ml de acetonitrilo. Se agregan 150 mg (1,5 mmol) de trietilamina y 150 mg (0,49 mmol) de **26** y se agita 16 horas a temperatura ambiente y otras 16 horas a 80° C. El precipitado producido se separa mediante filtración y el filtrado se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con EE da como resultado 6 mg (3%) de **27**; RT [min] 3.04 (Método A);

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] 11.66 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0, 2H), 7.19 (d, J = 7.6, 1 H), 6.95 (d, J = 9.0, 2H), 4.18 (t, J = 6.2, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 - 3.30 (m, 8H), 2.80 (t, J = 6.2, 2H).

## 15 Ejemplo 9

Producción de 4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoi)-etilcarbamoi]-piperidin-1-carboxilato de 4-clorobencilo (**32**)



9.1 2,7 g (20 mmol) de 5-aminobenzotriazol, 3,8 g (20 mmol) de 3-terc.-butoxicarbonilamino ácido propiónico, 3,5 g de HOBt (26 mmol) y 4,2 g (22 mmol) de DAPECI se disuelven en 30 ml de DMF y se agita 16 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se absorbe en 200 ml de acetato etílico y se extrae 2 veces agitando con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con acetato etílico da como resultado 5,7 g (93%) de **28**.

9.2 5,7 g (19 mmol) de **28** se disuelven en 60 ml de HCl 6N en isopropanol y se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se tritura con cloruro de metileno y se succiona. Se obtienen 4,1 g (91%) de **29** como sustancia sólida amorfa de color marrón claro.

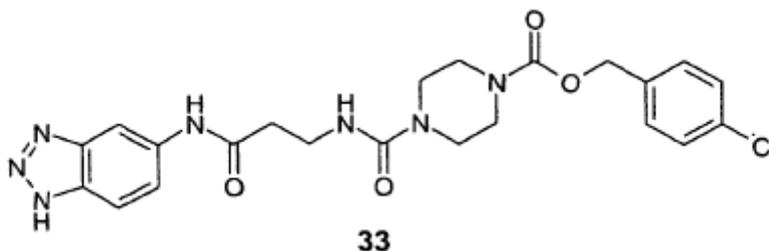
9.3 0,97 g (4,0 mmol) de **29**, 0,92 g (4,0 mmol) de 1-butoxicarbonilpiperidin-4-ácido carboxílico, 0,54 g de HOBt (4,0 mmol), 0,77 g (4,0 mmol) de DAPECI y 0,55 ml de trietilamina (4,0 mmol) se disuelven en 10 ml de DMF y se agita 16 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se absorbe en 100 ml de acetato etílico y se extrae 2 veces agitando con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con acetato etílico da como resultado 1,4 g (84%) de **30**.

9.4 1,4 g (3,4 mmol) de **30** se disuelven en 20 ml de HCl 6 N en isopropanol y se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. Se obtienen 1,1 g (93%) de **31** como sustancia sólida amorfa de color marrón.

9.5 81 mg (0,5 mmol) de CDI y 78 mg (0,5 mmol) de alcohol 4-clorobencílico se disuelven en 3 ml de DMF y se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan 176 mg (0,5 mmol) de **31** y se agita 16 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se absorbe en 20 ml de ácido acético y se extrae 2 veces agitando con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza con etanol. Se obtienen 77 mg (32%) de **32** como cristales de color marrón claro; RT [min] 3,36 (Método C).

## 25 Ejemplo 10

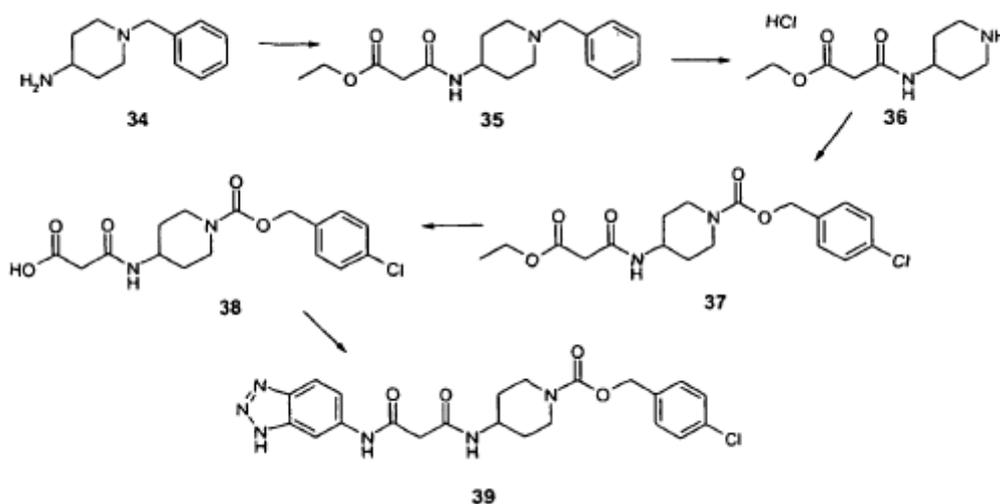
Producción de 4-[2-(1 H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo (**33**)



121 mg (0,5 mmol) de **29** se colocan con 0,035 ml de trietilamina en 3 ml de DMF y se mezclan con 81 mg (0,5 mmol) de CDI. Se agita 1 hora a temperatura ambiente y se agregan 146 mg (0,5 mmol) de piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo -hidrocloruro y otros 0,035 ml de trietilamina. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se absorbe en 20 ml de acetato etílico y se extrae 2 veces agitando con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. El residuo se recrystaliza desde etanol. Se obtienen 81 mg (33%) de **33** como cristales de color marrón claro; RT [min] 3,25 (Método C).

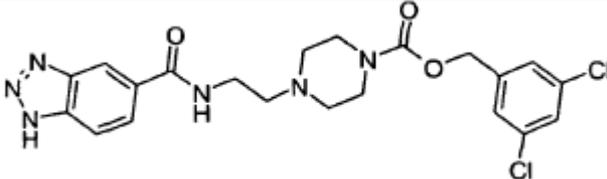
## 35 Ejemplo 11

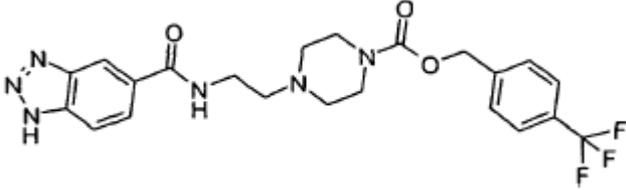
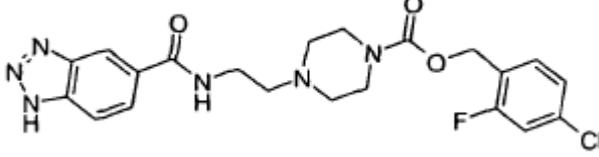
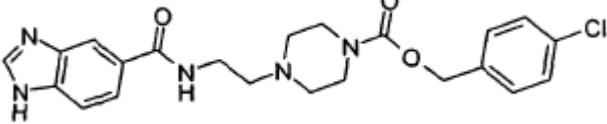
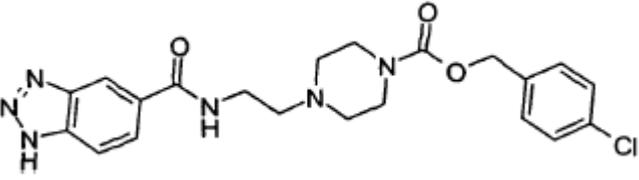
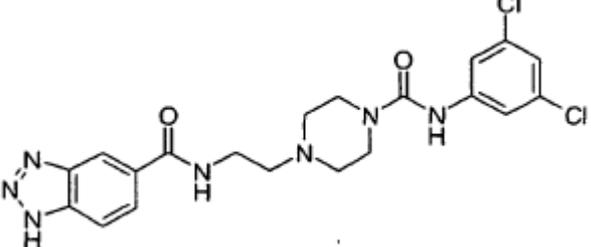
Producción de 4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-acetilamino]-piperidin-1-carboxilato de 4-clorobencilo (**39**)

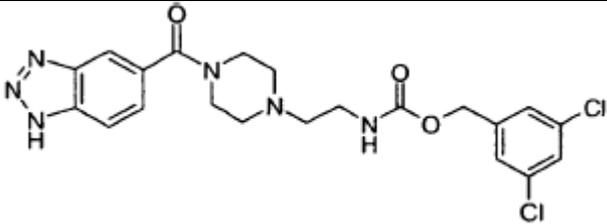
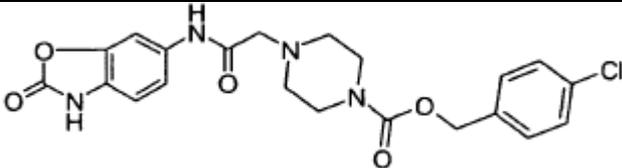
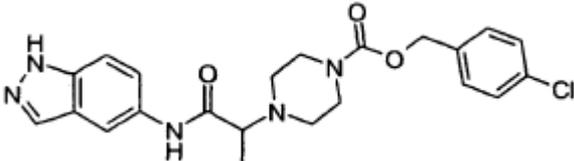
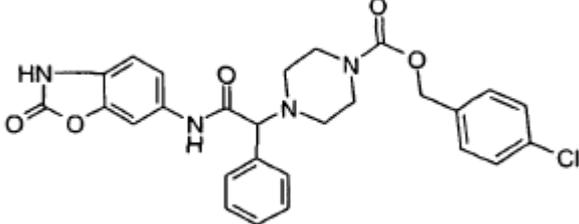
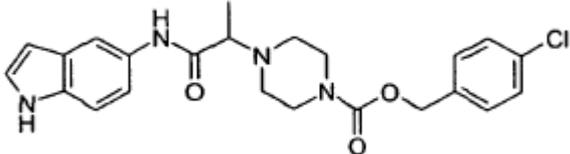


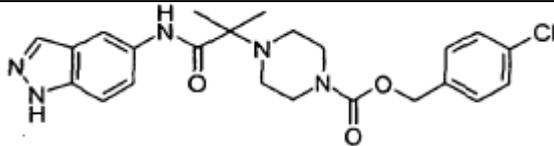
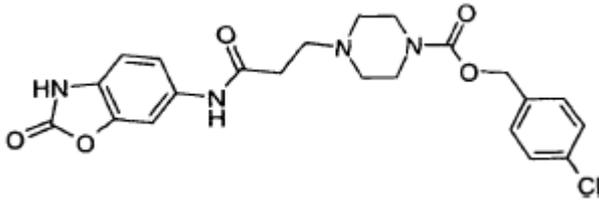
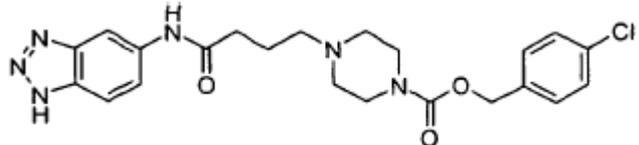
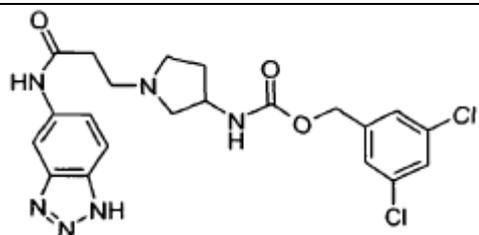
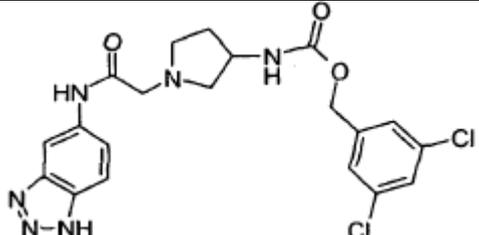
- 11.1 5,23 g (27,5 mmol) de **34** y 3,8 ml (27,5 mmol) de trietilamina se colocan en 50 ml de cloruro de metileno. Bajo refrigeración por hielo se agregan a modo de goteo 4,14 g (27,5 mmol) de cloruro de ácido malónico etil éster y continúa agitándose 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con agua, la fase orgánica se separa, se seca con NaSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con acetato etílico da como resultado 2,85 (34%) de **35** como cristales incoloros.
- 11.2 2,0 g (6,6 mmol) de **35** se disuelven en 20 ml de THF y 20 ml de ácido acético, se mezcla con 2g de Pd/C-5% y se hidrogena. Se separa mediante filtración desde el catalizador. Se agregan 6N de HCl y el disolvente se evapora en vacío. Se obtienen 1,6 g (97%) de **36** como sustancia sólida.
- 11.3 1,5 g (10,5 mmol) de alcohol 4-clorobencílico y 1,7 g (10,5 mmol) de CDI se agitan en 10 ml de DMF 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan 1,04 ml (7,5 mmol) de trietilamina y 1,6 g (7,5 mmol) de **36** y se agita 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca en agua. El precipitado producido se succiona y se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice con petroléter/acetato etílico (1:1). Se obtienen 1,46 g (51%) de **37** como cristales de color amarillo claro.
- 11.4 1,46 g (3,8 mmol) de **37** se disuelven en 10 ml de etanol, se mezclan con 3,0 ml de 2N NaOH acuoso y se agita 16 horas a temperatura ambiente. La solución se acidifica con 1 N HCl y se separa con un evaporador rotativo. El residuo se absorbe con acetato etílico y se lava con agua. La fase orgánica se seca con NaSO<sub>4</sub> y se separa con un evaporador rotativo. Se obtienen 0,47 g (35%) de **38** como sustancia sólida amorfa.
- 11.5 0,47 g (1,32 mmol) de **38**, 0,178 g (1,32 mmol) de 5-aminobenzotriazol, 0,28 g (1,46 mmol) de DAPECI y 0,20 g (1,46 mmol) de HOBT se disuelven en 5 ml de DMF y se agita 16 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se absorbe en 20 ml de acetato etílico y se extrae 2 veces agitando con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora en vacío. Se produce un precipitado que es succionado y secado. Se obtienen 0,14 g (22%) de **39** como sustancia sólida incolora; RT [min] 3,33 (Método C).

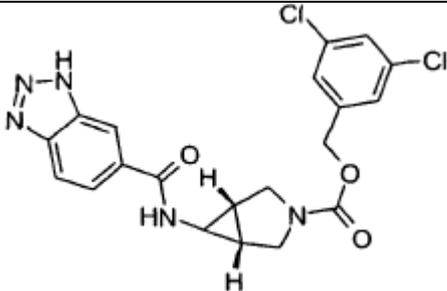
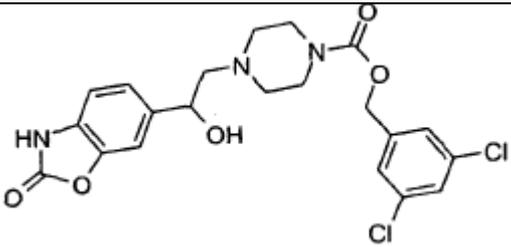
De forma análoga a los ejemplos precedentes se obtienen los siguientes compuestos

| Nº   | Estructura y/o nombre   | RT [min]<br>(Método) |
|------|---|----------------------|
| "A1" |  <p>4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> | 3.23 (A)             |

| Nº   | Estructura y/o nombre   | RT [min]<br>(Método) |
|--|---|----------------------|
| "A2"   |  <p data-bbox="375 571 1181 638">4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-trifluormetilbencilo</p>          | 3.28 (A)             |
| "A3"   |  <p data-bbox="335 862 1220 929">4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-cloro-2-fluorbencilo</p>          | 3.12 (A)             |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 8.61 (t, J = 5.6, 1H), 8.44 (s, 7.94 (s, 2H) 7.58-7.41 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.47-3.39 (m, 6H), 2.53 (t, J = 7.0, 2H), 2.47-2.38 (m, 4H)  |   |                      |
| "A4"   |  <p data-bbox="303 1198 1244 1265">4-{2-[(1H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo hidrocloreto</p> | 2.72 (A)             |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 9.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.0, 1H), 8.12 (dd, J 8.7, 1.0, 1H), 7.99 (d, J = 8.7, 1H), 7.44 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.25-4.10 (n, 2H), 3.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.40-3.1 (m, 6H) |   |                      |
| "A5"   |  <p data-bbox="311 1590 1236 1624">4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>              | 3.15 (A)             |
| "A6"   |  <p data-bbox="319 1937 1228 2004">1H-benzotriazol-5-carboxilato de -{2-[4-(3,5-diclorofenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-etil}-amida</p>        | 3.12 (A)             |

| Nº  | Estructura y/o nombre  | RT [min]<br>(Método) |
|---|--|----------------------|
| "A7"  |  <p data-bbox="320 607 1230 636">{2-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-etil]-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>                  | 3.15 (A)             |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.72-3.20 (m, 12H [identified in there: 3.52 (t, J = 5.8, 2H), 3.32 (t, J = 5.8, 2H)]) |  |                      |
| "A8"  |  <p data-bbox="331 965 1219 1016">4-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>         | 3.25 (B)             |
| <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 7.67 (d, J = 1.8, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.9, 2H), 7.06 (d, J = 8.4, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.68-3.04 (m, 7H)   |  |                      |
| "A9"  |  <p data-bbox="363 1339 1182 1368">4-[1-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>                       | 3.31 (B)             |
| "A10"   |  <p data-bbox="309 1659 1238 1711">4-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-fenilmetil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p> | 3.89 (B)             |
| "A11"   |  <p data-bbox="379 1944 1171 1973">4-[1-(1H-indol-5-ilcarbamoil)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>                         | 3.79 (B)             |
| Nº  | Estructura y/o nombre  | RT [min]             |

|       |  | (Método) |
|-------|--|----------|
| "A12" |  <p>4-[1-(1H-indazol-5-ylcarbamoyl)-1-metil-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>  | 3.41 (A) |
| "A13" |  <p>4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>  | 3.28 (B) |
| "A14" |  <p>4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>  | 2.35 (C) |
| "A15" |  <p>{1-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-etil]-pirrolidina 3-il}-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>  | 3.25 (A) |
|       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 10.31 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.9, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.05-3.89 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H) |          |
| "A16" |  <p>{1-[(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-metil]-pirrolidin3-il}-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>   | 3.25 (A) |

| Nº    | Estructura y/o nombre   | RT [min] (Método)  |
|-------|---|--|
|       |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 15.52 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.4, 1H), 7.61 - 7.35 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 1H) 3.45-3.35 (m, 2H, covered by water), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H) 2.22-2.12 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H)                            |
| "A17" |  <p>(1R,5S)-6-[(3H-benzotriazole-5-carbonil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> | 3.92 (A)   |
|       |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 15.91 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.8, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.6, 2H), 5.07 (d, J = 5.2, 2H), 3.67 (d, J = 10.7, 1H), 3.61 (d, J = 10.7, 1H), 3.54 (dd, J = 10.7, 2.6, 1H), 3.47 (dd, J = 10.7, 2.6, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H) |
| "A18" |  <p>4-[2-hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 3,5-dicloro-bencilo</p>      | 3.49 (A)   |
|       |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.50 (s, 1H), 7.56 (t, J = 1.9, 1H), 7.41 (d, J = 1.9, 2H), 7.24 (d, J = 1.1, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.1, 1H), 7.01 (d, J = 8.0, 1H), 5.09 (d, J = 4.0, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.50 3.30 (m, 8H), 2.49-2.38 (m, 2H)                                      |

### Datos farmacológicos

Inhibición de autotaxina (prueba de enzima)

5

Tabla1

| Nº del compuesto | IC50 |
|------------------|------|
| "11"             | B    |
| "13"             | B    |
| "15"             |      |
| "17"             | B    |
| "21"             | C    |
| Nº del compuesto | IC50 |

|  |   |
|--|---|
| "24"   | C |
| "27"   | C |
| "32"   |   |
| "33"   | C |
| "39"   | B |
| "A1"   | B |
| "A2"   | C |
| "A3"   | C |
| "A4"   |   |
| "A5"   |   |
| "A6"   |   |
| "A7"   |   |
| "A8"   | C |
| "A9"   |   |
| "A10"  | C |
| "A11"  |   |
| "A12"  |   |
| "A13"  | C |
| "A14"  | C |
| "A15"  |   |
| "A16"  | C |
| "A17"  | C |
| "A18"  | C |
| IC50: <100 nM = A<br>100 nM - 1 µM = B<br>> 1 µM = C |   |

### Ejemplo A: Prueba de autotaxina (prueba de enzima)

#### Descripción de la prueba

- 5 La actividad de la autotaxina se mide indirectamente con el reactivo Amplex Red. El Amplex Red se mide como indicador fluorogénico para el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que se produce. Expresado de forma detallada, la autotaxina transforma el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido liso-fosfatídico (LPS). Después de esta reacción, la fosfocolina se hace reaccionar con fosfatasa alcalina, formando fosfato inorgánico y colina. En el siguiente paso la colina se oxida a través de colina-oxidasa formando betaína, donde se origina H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría 1:1 y forma la resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia se mide en un modo cinético que depende de la función, para que puedan ser corregidas las señales fluorescentes de otras sustancias posiblemente fluorescentes que no están involucradas en la reacción.

#### Ejecución de la prueba

- 15 1,5 µl de una solución estándar o de sustancias de prueba (sustancias con los nombres A(n)) en concentraciones individuales, disueltas en 20mM de Hepes, pH 7,2, con como máximo 7.7% de DMSO, se incuban previamente durante 30 minutos, a 22° C, de forma conjunta con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microtitulación negra, provista de 384 cavidades. A continuación, la reacción se inicia añadiendo 5 µl de L-α-isofosfatidilcolina (LPC), donde la concentración final de LPC asciende a 75 µM. La mezcla se incuba 90

minutos a 37° C. Después de la incubación se agregan el reactivo Amplex Red, peroxidasa (peroxidasa de rábano) y colina-oxidasa, e inmediatamente se mide la fluorescencia a 612 nm, con una excitación de 485 nm en un lector "Tecan Ultra multimode". La actividad de autotaxina se mide de forma indirecta a través de la comprobación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> producido.

5 **Material:**

Placa de microtitulación: Microplaca PS, 384 cavidades, volumen pequeño, negro, Corning, Cat#3677

Proteína: Autotaxina recombinante (Baculoviral expresión Hi5)

Sustrato: L- $\alpha$ -lisofosfatidilcolina (huevo de gallina); Avanti Polar Lipids # 830071P

Estándar: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, Cat# 857120P

10 **Reactivo de comprobación:** reactivo Amplex Red; Invitrogen # A12222; disuelto en 1.923 ml de DMSO, tipo de peroxidasa

VI-A (rábano) de Sigma # P6782; disuelto en 7,45 ml de tampón de prueba, colina-oxidasa;

Sigma # C5896; disuelto en 2,47 ml de tampón de prueba

Mezcla de reactivo de comprobación: dilución 1:100 de reactivo Amplex Red en tampón de prueba

15 **Tampón de prueba:** 200 mM de tris-HCl, Merck, Cat # 1.08219, pH 7.9, 0.1 % BSA, libre de lípidos, Roche Cat#775835

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

**Ejemplo B: Viales para inyección**

20 Una solución de 100 g de un componente activo 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 viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

**Ejemplo C: Supositorios**

25 Una mezcla de 20 g de un componente activo 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 componente activo.

**Ejemplo D: Solución**

30 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo 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 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo E: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un componente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

**Ejemplo F: Comprimidos**

35 Una mezcla de 1 kg de componente activo 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 componente activo.

**Ejemplo G: Grageas**

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 H: Cápsulas**

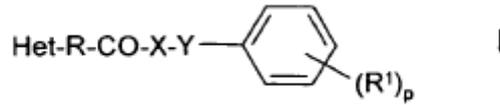
2 kg de componente activo de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

**Ejemplo I: Ampollas**

- 5 Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I es filtrado de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertido en ampollas, donde éstas son liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

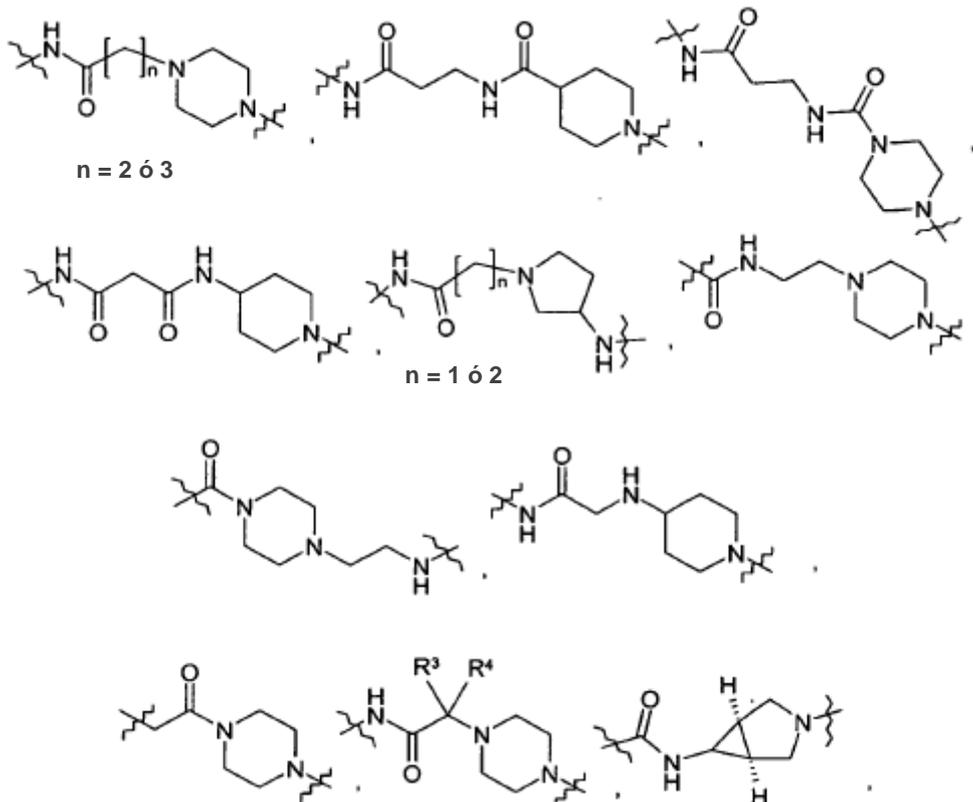
- 5 R<sup>1</sup> representa H, A, Hal, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N=CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>3</sup>[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o COA,

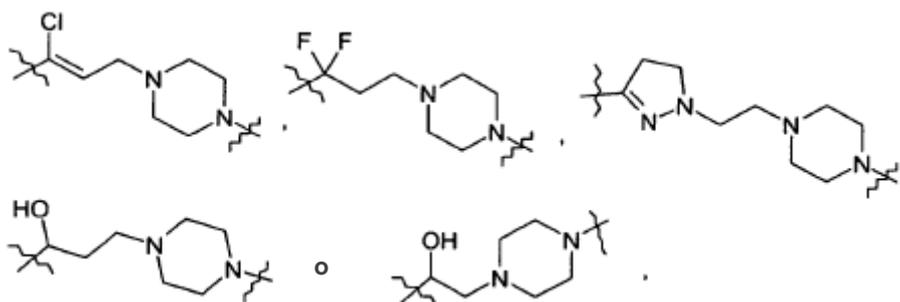
R<sup>3</sup> representa H o A,

X representa O, NH o CH<sub>2</sub>,

- 10 Y representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O o se encuentra ausente,

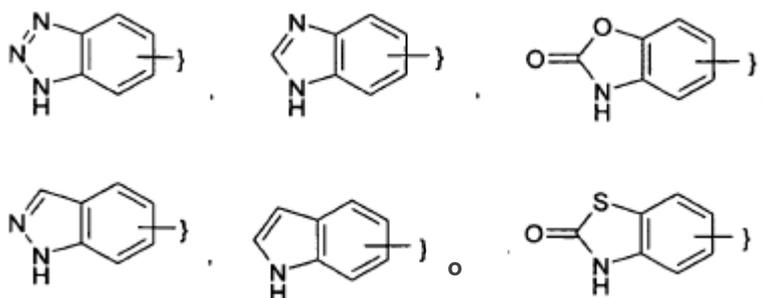
R representa





R<sup>4</sup> representa H, A o fenilo,

Het representa



- 5 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, NH y/o por S,

o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

- 10 n representa 0,1, 2 ó 3,

m representa 0, 1 ó 2,

p representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

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

- 15 2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

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

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

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

- 20 X representa O o CH<sub>2</sub>,

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

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

Y representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>O,

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

- 5 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

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

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

- 10 p representa 1, 2 ó 3,

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

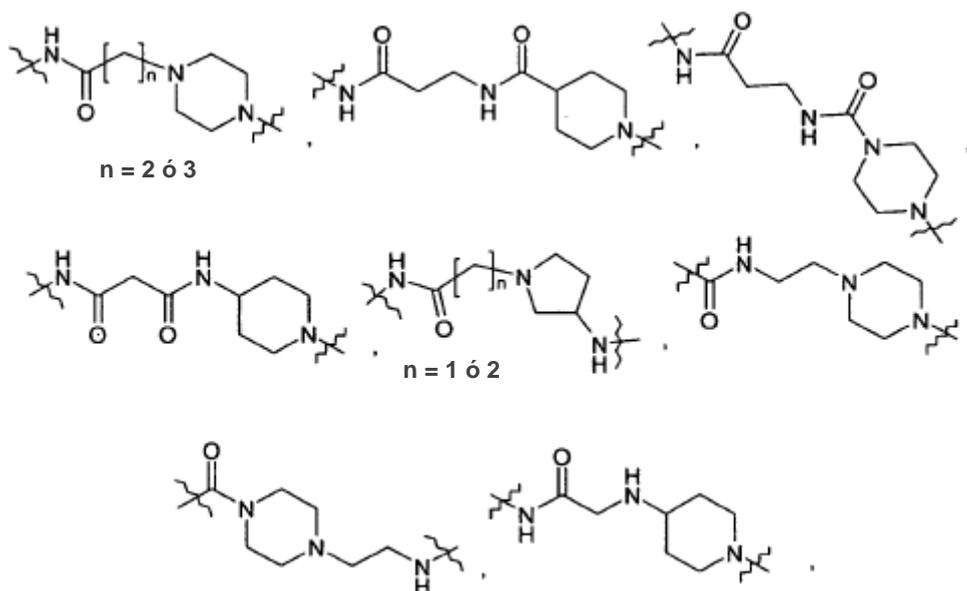
7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

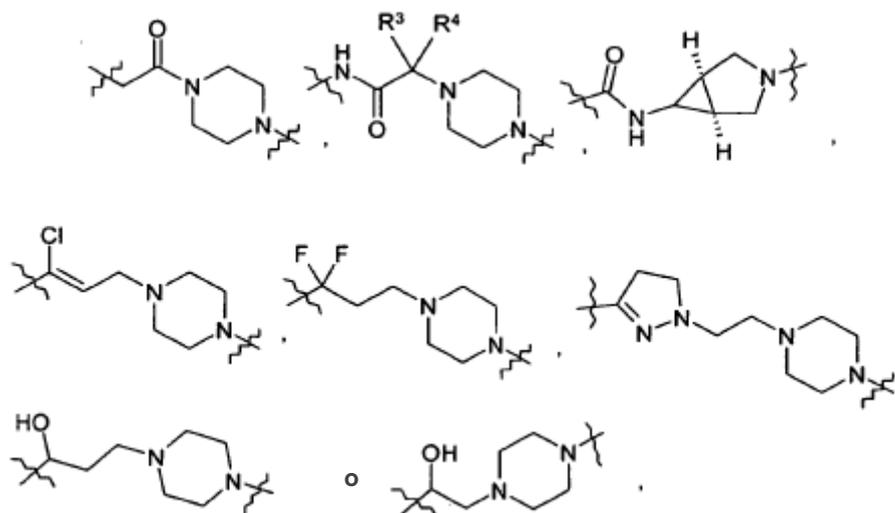
R<sup>1</sup> representa Hal,

- 15 X representa O o CH<sub>2</sub>,

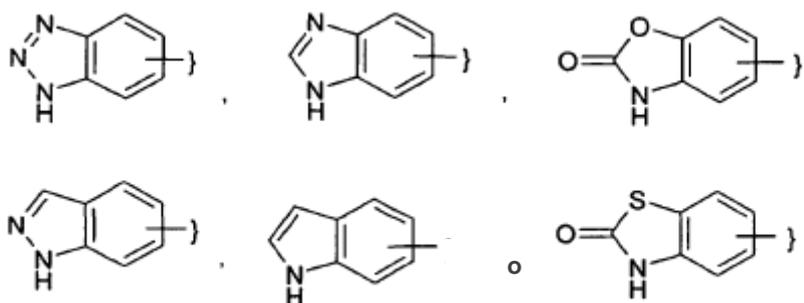
Y representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>O,

R representa





Het representa



5 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl,

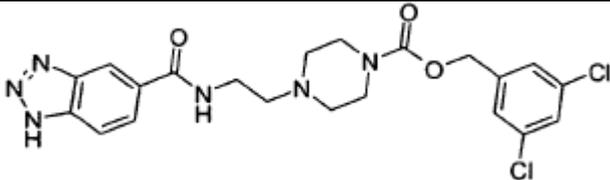
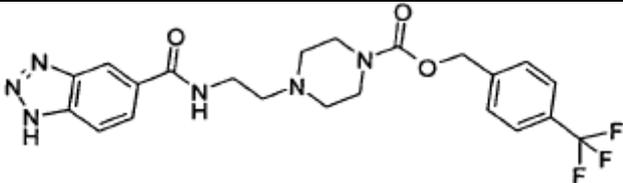
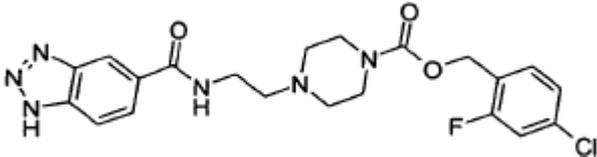
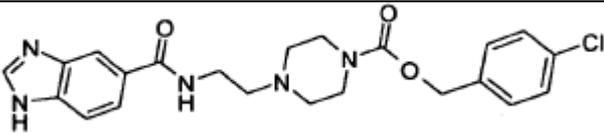
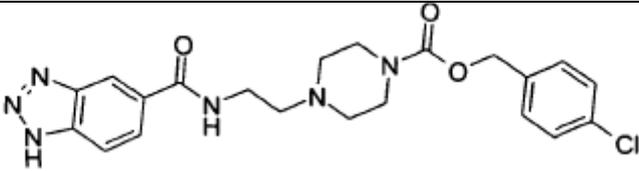
Hal representa F, Cl, Br o I,

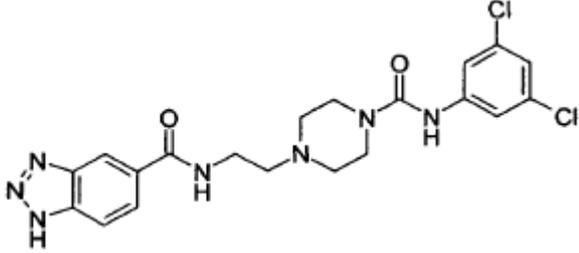
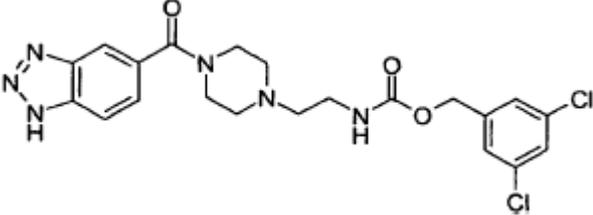
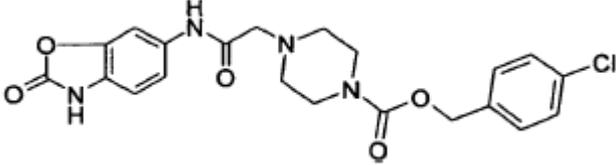
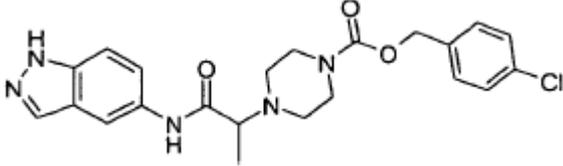
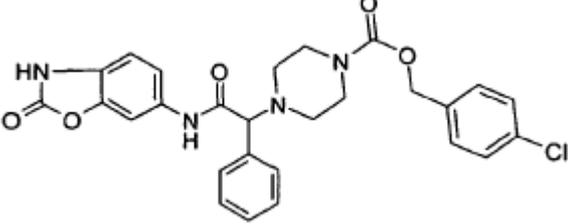
p representa 1, 2 ó 3,

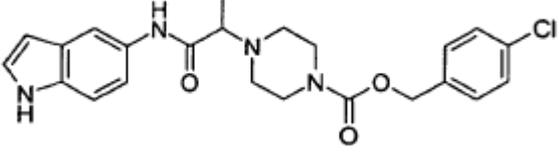
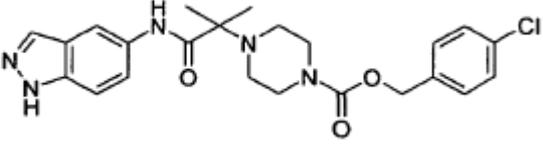
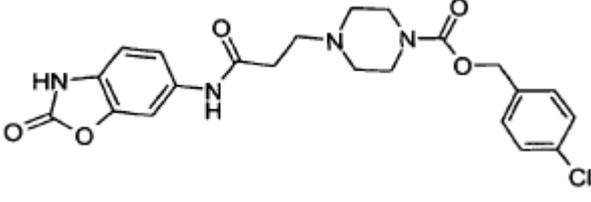
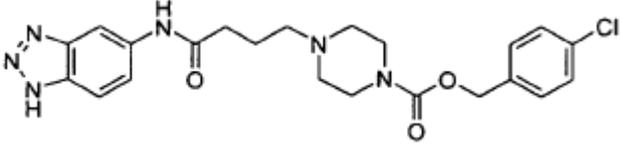
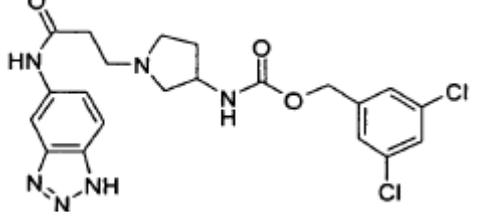
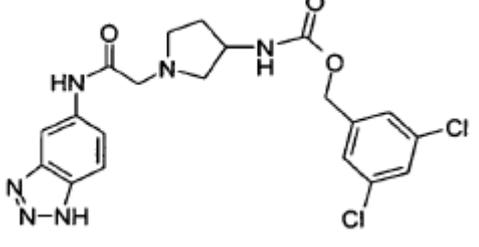
así como sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

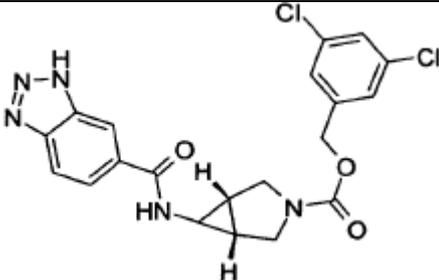
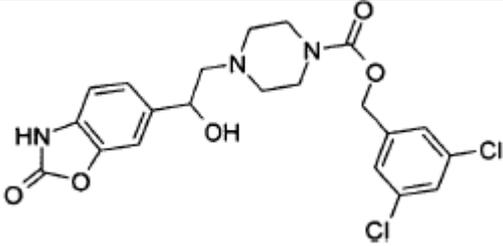
10 8. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

| Nº   | Nombre y/o estructura   |
|------|---|
| "11" | 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-metil]-amino]-piperidin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo               |
| "13" | 4-[3-hidroxi-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo                  |
| "15" | 4-[(Z)-3-cloro-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-alil]-piperazin-1-carboxilato de 4-cloro-bencilo                     |
| "17" | 4-[3,3-difluor-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo                    |
| "21" | 4-{2-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo |
| Nº   | Nombre y/o estructura   |

|      |   |
|------|---|
| "24" | 4-(2-(1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo  |
| "32" | 4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxilato de 4-clorobencilo   |
| "33" | 4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo   |
| "39" | 4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-acetilamino]-piperidin-1-carboxilato de 4-clorobencilo   |
| "A1" |  <p>4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p>       |
| "A2" |  <p>4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-trifluorometilbencilo</p> |
| "A3" |  <p>4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-cloro-2-fluorbencilo</p> |
| "A4" |  <p>4-{2-[(1H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>         |
| "A5" |  <p>4-{2-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>         |

| Nº    | Nombre y/o estructura   |
|-------|---|
| "A6"  |  <p data-bbox="320 645 1302 678">1H-benzotriazol-5-carboxilato de -(2-[4-(3,5-dicloro-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-etil)-amida</p>           |
| "A7"  |  <p data-bbox="355 965 1265 999">{2-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>                   |
| "A8"  |  <p data-bbox="304 1229 1318 1263">4-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>       |
| "A9"  |  <p data-bbox="400 1496 1219 1529">4-[1-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>                        |
| "A10" |  <p data-bbox="277 1816 1342 1850">4-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-fenil-metil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p> |

| Nº    | Nombre y/o estructura   |
|-------|---|
| "A11" |  <p data-bbox="462 548 1252 577">4-[1-(1H-indol-5-ylcarbamoyl)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>                        |
| "A12" |  <p data-bbox="406 795 1308 824">4-[1-(1H-indazol-5-ylcarbamoyl)-1-metil-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>              |
| "A13" |  <p data-bbox="351 1086 1364 1115">4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p> |
| "A14" |  <p data-bbox="406 1332 1308 1361">4-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-piperazin-1-carboxilato de 4-clorobencilo</p>           |
| "A15" |  <p data-bbox="391 1646 1324 1675">{1-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>     |
| "A16" |  <p data-bbox="391 1982 1324 2011">{1-[(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-metil]-pirrolidin-3-il}-carbamato de 3,5-diclorobencilo</p>      |

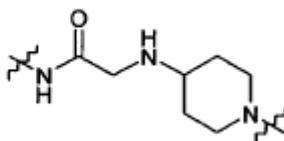
| Nº    | Nombre y/o estructura  |
|-------|--|
| "A17" |  <p>(1R,5S)-6-[(3H-benzotriazole-5-carbonyl)-amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> |
| "A18" |  <p>4-[2-hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etil]-piperazin-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p>         |

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

5 9. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula II

10

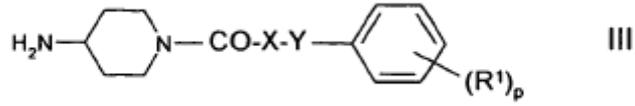


en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

y L representa Cl o Br,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



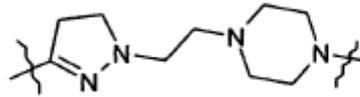
en donde

X, Y, R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

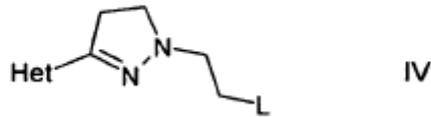
o

5 b) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula IV

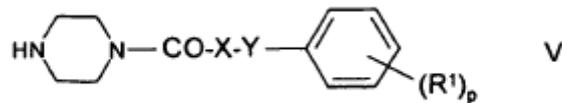


10 en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

y L representa Cl o Br,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



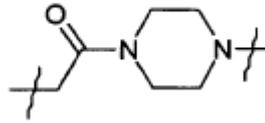
15 en donde

X, Y, R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

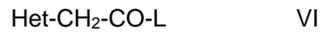
o

c) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



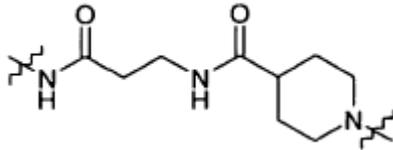
un compuesto de la fórmula VI



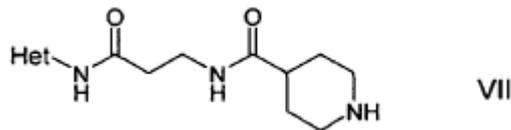
en donde

- 5 Het representa lo indicado en la reivindicación 1,  
 y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,  
 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V  
 o  
 d) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

- 10 R representa

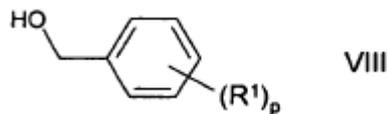


un compuesto de la fórmula VII



en donde

- 15 Het representa lo indicado en la reivindicación 1,  
 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII

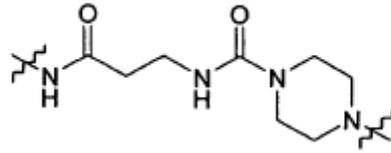


en donde

R<sup>1</sup> y p representan lo indicado en la reivindicación 1,

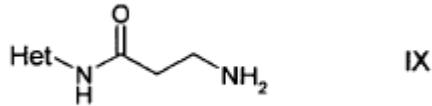
- 20 y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno,  
 o

e) para producir compuestos de la fórmula I, en donde



R representa

un compuesto de la fórmula IX



5

en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

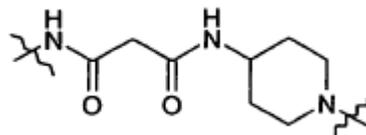
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V

y con un compuesto seleccionado del grupo constituido por carbonil diimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno,

10 o

f) para producir compuestos de la fórmula I, en donde

R representa



un compuesto de la fórmula X

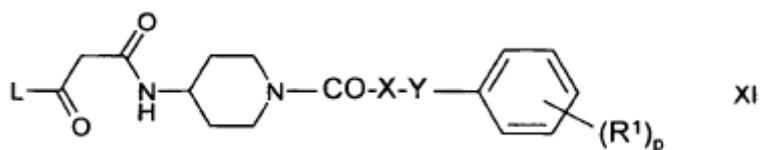
15



en donde

Het representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XI



20 en donde

X, Y, R<sup>1</sup>, p representan lo indicado en la reivindicación 1,

y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,

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

- 5 10. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
11. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 para producir un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cancerosas.
- 10 12. Utilización según la reivindicación 11, donde las enfermedades cancerosas se asocian con un tumor del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.
- 15 13. Utilización según la reivindicación 12, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, carcinoma de ovario, glioblastoma y carcinoma de pecho, y carcinoma de colon.
14. Utilización según la reivindicación 13, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
15. Utilización según la reivindicación 14, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 20 16. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para producir un medicamento para tratar tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y con un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógeno, 2) modulador del receptor de andrógeno, 3) modulador del receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.
- 25 17. El compuesto 6-(2-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il}-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona, así como sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.