

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 219**

51 Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08850996 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2220047**

54 Título: **Derivados de quinolina, composiciones farmacéuticas que los comprenden y uso de los mismos**

30 Prioridad:

15.11.2007 US 988147 P

15.11.2007 EP 07120799

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

09.07.2015

73 Titular/es:

CLANOTECH AB (100.0%)

FOGDEVRETN 2

171 65 SOLNA, SE

72 Inventor/es:

WESTMAN, JACOB;

NEKHOTIAEVA, NATALIA;

WANNBERG, JOHAN;

BÄCKMAN, ULRIKA y

MALM, JOHAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 540 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina, composiciones farmacéuticas que los comprenden y uso de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de quinolina y a su uso en farmacoterapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de quinolina para el tratamiento de cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, edema macular y psoriasis.

Antecedentes de la invención

10 La angiogénesis, excrecencia de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes, es esencial para el desarrollo embrionario, la formación de órganos, la regeneración y remodelación de tejidos [Folkman, J. & Shing, Y. (1992) *J. Biol. Chem.* 267, 10931-10934]. Contribuye también al desarrollo y progresión de una variedad de condiciones patológicas, que incluyen crecimiento y metástasis de tumores, enfermedades cardiovasculares, retinopatía diabética, artritis reumatoide y psoriasis [Folkman, J. (1995) *Nat. Med.* 1, 27-312]. La angiogénesis y la vasculogénesis son procesos complejos de múltiples etapas que incluyen la proliferación, migración y diferenciación
15 de las células endoteliales, la degradación de la matriz extracelular, la formación de tubos, y el brote de nuevas ramas capilares [Hanahan, D. & Folkman, J. (1996) *Cell* 86, 353-364; Risau, W. (1997) *Nature (London)* 386, 671-674]. La complejidad de los procesos angiogénicos da a entender la existencia de múltiples controles del sistema, que pueden conectarse y desconectarse transitoriamente. Un cambio del fenotipo angiogénico en los tejidos se cree que depende de un cambio local del equilibrio entre estimuladores e inhibidores angiogénicos [Folkman, J. (1995) *N. Engl. J. Med.* 333, 1757-1763].

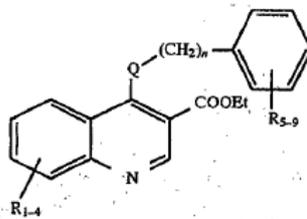
Entre los muchos factores angiogénicos descritos, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/factor de permeabilidad vascular es uno de los reguladores positivos mejor caracterizados con especificidad definida para las células endoteliales vasculares [Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A.M., Perruzzi, C. A., Harvey, V. S. & Dvorak, H. F. (1983) *Science* 219, 983-985; Ferrara, N. & Henzel, W. J. (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161, 851-858;
25 Gospodarowicz, D., Abraham, J. A. & Schilling, J. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 7311-7315]. Las acciones biológicas del VEGF incluyen la estimulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células endoteliales, formación de tubos, aumento de la permeabilidad vascular, y mantenimiento de la integridad vascular [Mustonen, T. & Alitalo, K. (1995) *J. Cell Biol.* 129, 895-898; Ferrara, N. & Davis-Smyth, T. (1997) *Endocr. Rev.* 18, 4-25; Thomas, K. (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 603-606; Risau, W. (1997) *Nature (London)* 386, 671-674; Breier, G. & Risau, W. (1997) *Trends Cell. Biol.* 6, 454-456]. Las respuestas angiogénicas inducidas por el VEGF están mediadas por los receptores de la tirosina cinasa, que se expresan principalmente en las células vasculares del linaje endotelial [Mustonen, T. & Alitalo, K. (1995) *J. Cell Biol.* 129, 895-898; De Vries, C., Escobedo, J. A., Ueno, H., Huck, K., Ferrara, N. & Williams, L. T. (1992) *Science* 255, 989-99; Terman, B. I., Dougher-Vermazen, M., Carrión, M. E., Dimitrov, D., Armellino, D. C., Gospodorowicz, D. & Bohlen, P. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 187, 1579-1586].

La inhibición de la adherencia celular a la membrana celular endotelial (ECM), la etapa fundamental para la activación, supervivencia, orientación y migración de las células endoteliales activadas, podría ser uno de los mecanismos objetivo más prometedores para la anti-angiogénesis. En estos mecanismos no sólo está implicado el VEGF, sino que muchas de estas interacciones están mediadas también por integrinas, una familia de receptores multifuncionales de adherencia celular. Los miembros de la familia de las integrinas son heterodímeros alfa/beta con uniones no covalentes que median las interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular y célula-patógeno. Hasta ahora, se conocen 19 subunidades alfa de integrina diferentes y 8 subunidades beta de integrina diferentes que se combinan para formar al menos 25 heterodímeros alfa/beta diferentes con diferente especificidad de ligando. Los ligandos para el dominio extracelular de muchas integrinas son las proteínas de la matriz extracelular y el dominio intracelular de las integrinas se conecta directa o indirectamente a los componentes intracelulares tales como las cinasas y el citoesqueleto. Las integrinas sirven como receptores de señalización bidireccional, de manera que las actividades de la proteína y la expresión del gen son cambiadas por las integrinas en respuesta a la unión del ligando al dominio extracelular de las mismas, lo que también se conoce como señalización fuera-dentro. Por otro lado, la afinidad de las integrinas se modula en respuesta a cambios intracelulares tales como la unión de las proteínas al dominio extracelular de la integrina, lo que se denomina señalización dentro-fuera [Humphries (2000) *Biochem Soc Trans.* 28, 311; Hynes (2002) *Cell*, 110, 673].

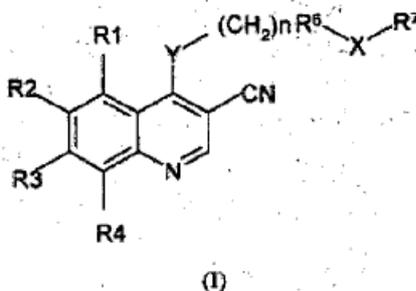
Varios estudios sobre el patrón de la integrina en las células endoteliales activadas, bloqueos de genes en ratones y estudios de inhibición en modelos animales angiogénicos con anticuerpos, péptidos y moléculas pequeñas, han proporcionado información acerca de las integrinas y las proteínas de la membrana celular endotelial implicadas en etapas críticas de la angiogénesis [Brooks (1994) *Science*, 264, 569; Brooks (1996) *Eur J Cancer*, 32A, 2423; Mousa (2002), *Curr Opin Chem Biol*, 6, 534; Hynes (2002) *Nature Medicine*, 8, 918; Kim (2000) *Am J Pathol*, 156, 1345]. Según este trabajo parece que los receptores de fibronectina alfa-v-beta-3, alfa-v-beta-5 y el receptor de fibronectina alfa-5-beta-1 desempeñan un papel crítico en la angiogénesis. La expresión de alfa-5-beta-1 se aumenta de manera significativa en los vasos sanguíneos de los tumores humanos y después de la estimulación con factores de

crecimiento y, una vez expresado, el alfa-5-beta-1 regula la supervivencia y la migración de las células endoteliales *in vitro* e *in vivo*.

El documento US 5 650 415 A (Tang Peng Cho *et al.*) describe el uso de moléculas orgánicas pequeñas para prevenir y tratar los trastornos proliferativos celulares mediante la inhibición de una o más actividades anormales de la tirosina cinasa. Una realización se refiere a un compuesto de la fórmula

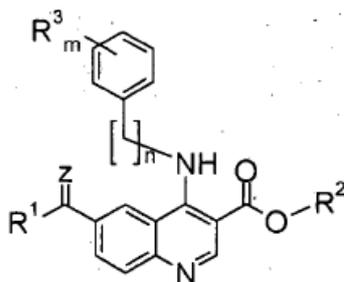


Sapelkin V. M. *et al.*, en "Search for protein kinase CK2 inhibitors among 3-carboxy-4-aminoquinoline derivatives" *Ukrainica Bioorganica Acta I* (2005) páginas 28-32, describen algunos derivados de 3-carboxi-4-aminoquinolina como inhibidores de los inhibidores CK2 de la proteína-cinasa. El documento WO 00/68201 A (AstraZeneca *et al.*) describe un compuesto de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como útil para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

El documento WO 2008/119771 (Clanotech AB), que corresponde a la técnica anterior según el Artículo 54(3) de EPC, se dirige a un compuesto de la fórmula



en la que R² es alquilo C₁-C₆; como útil para el tratamiento de cáncer, retinopatía diabética, trastorno asociado a la degeneración macular, inflamación crónica, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, crecimiento tumoral y edema macular.

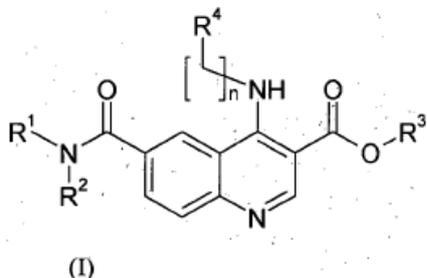
20 Sumario de la invención

Según los experimentos realizados por los presentes inventores solamente la inhibición del receptor de fibronectina alfa-5-beta-1 ha producido hasta ahora datos biológicos que son completamente concordantes con su papel propuesto en la angiogénesis. Por lo tanto, sin querer limitarse a ninguna teoría, se contempla que el alfa-5-beta-1 podría ser una diana preferida para el desarrollo de fármacos anti-angiogénicos, y por consiguiente puede tener un gran potencial terapéutico para el tratamiento de la neovascularización en tumores, en el ojo y en procesos inflamatorios.

Los presentes inventores han encontrado ahora que nuevos derivados de quinolina con cierto patrón de cadenas laterales son efectivamente capaces de bloquear las integrinas, y potencialmente las tirosina cinasas, en particular el receptor de fibronectina alfa-5-beta-1.

En comparación con análogos similares en este campo, los compuestos de la presente invención han mejorado también las propiedades de solubilidad.

En consecuencia, según un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



5 en la que:

n = 0;

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar o cicloalquilo C₃₋₁₂; y fenilo o bencilo sustituido o no sustituido;

10 R³ es hidrógeno;

R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S; o cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterociclilo C₁₋₉ mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Según otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes en esta memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en farmacoterapia.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación crónica, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, crecimiento tumoral y edema macular.

20 De acuerdo con un aspecto adicional más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación crónica, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, crecimiento tumoral y edema macular.

25 Otros aspectos y realizaciones de la invención son como se definen en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de la señal SHG (generación de segunda armónica) como una función del tiempo, obtenido a partir del receptor alfa-5-beta-1 marcado (superior) y alfa-v-beta-3 (inferior) y un péptido derivado de la fibronectina, que muestra el cambio conformacional del receptor.

30 La Figura 2 es un gráfico de la señal SHG como una función del tiempo, obtenido a partir del receptor alfa-5-beta-1 marcado (superior) y alfa-v-beta-3 (inferior) en presencia de un compuesto de la invención y un péptido derivado de la fibronectina, que indica la inhibición (falta de cambio conformacional) del receptor alfa-5-beta-1 por el compuesto de la invención, pero no la del alfa-v-beta-3 (cambio conformacional).

35 La Figura 3 es un gráfico del volumen del tumor (ml) en ratones que han recibido células de cáncer de pulmón implantadas subcutáneamente, como una función de los días de tratamiento mediante administración po e iv (25 mg/kg/día) de un compuesto de la invención, en comparación con la administración de vehículo solamente.

La Figura 4 es un diagrama de barras que representa la inhibición de la neovascularización coroidea (CNV) inducida por láser en ratones a los que se les ha administrado un compuesto de la invención a 50 mg/kg por vía oral.

40 La Figura 5 es una imagen del epitelio retiniano en un modelo de ratón de CNV inducida por láser: La zona esencialmente circular es el epitelio de pigmento retiniano (RPE) destruido y la membrana de Bruchs (BM). La zona blanca muestra el crecimiento de los vasos hacia adentro en el punto láser. A la izquierda, la retina control con el

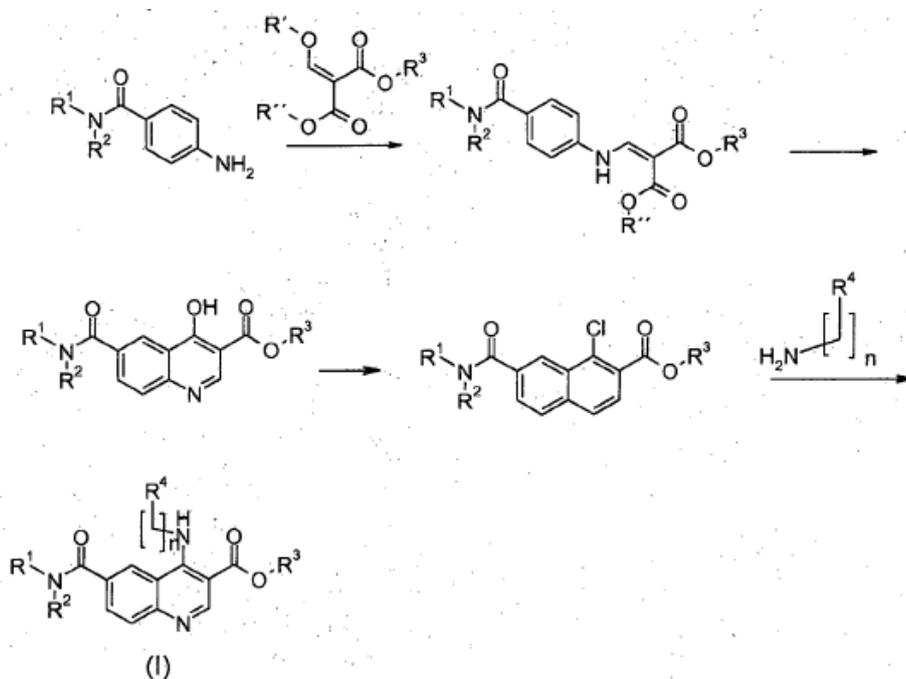
crecimiento masivo de nuevos vasos hacia adentro, a la derecha, la retina con sólo un poco (solo en los bordes) de crecimiento de los vasos hacia adentro, después de tratamiento con el compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de ácido quinolina-3-carboxílico, que se pueden utilizar para tratar enfermedades y afecciones tales como el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, edema macular y psoriasis, en los mamíferos.

10 La preparación de los compuestos de la invención está dentro de las posibilidades de los expertos en la técnica. Como un ejemplo, un éster de ácido quinolina-3-carboxílico se puede formar en un procedimiento de cuatro etapas en donde, en primer lugar, se hace reaccionar un derivado de anilina adecuado con un éster monoetílico o dietílico adecuado, el intermedio formado se cicla para dar un derivado de quinolin-4-ol, que después se convierte en el derivado de halógeno correspondiente y, finalmente, se hace reaccionar con una amina adecuada para formar un éster del ácido quinolina-3-carboxílico. El éster del ácido quinolina-3-carboxílico se hidroliza entonces para dar el ácido correspondiente. La síntesis completa se ilustra mediante el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1

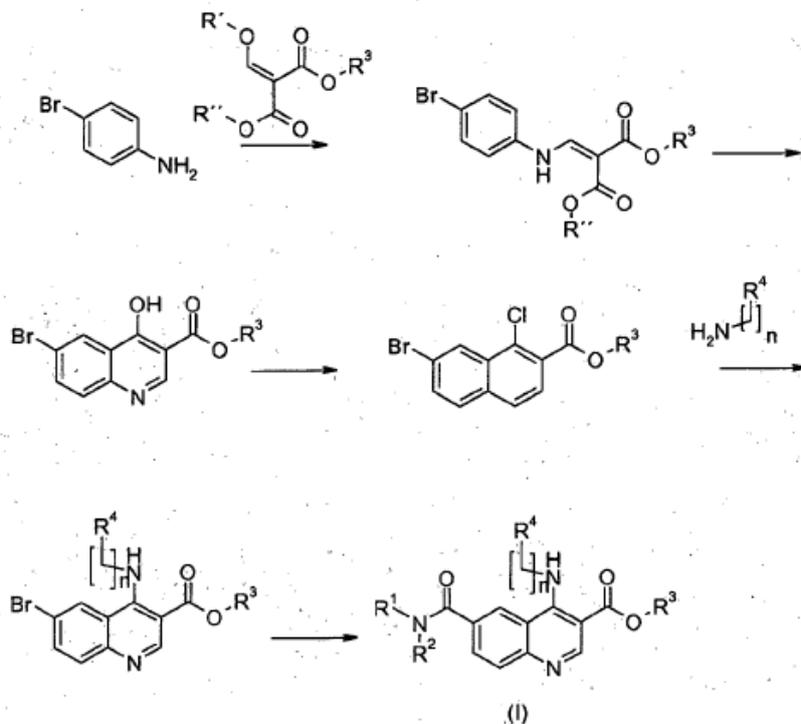


15 Con respecto a la secuencia de reacción anterior, está dentro de las posibilidades de los expertos en la técnica seleccionar los componentes de reacción adecuados, así como las condiciones de reacción.

Otro método sintético útil para preparar los compuestos de la invención se ilustra en el Esquema de reacción 2. En este caso, la síntesis se inicia a partir de p-bromoanilina y el grupo amida se introduce en la última etapa.

20

Esquema de reacción 2



En resumen, hay varias maneras en el orden de introducir los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , todas bien conocidas por los expertos en la técnica, con el fin de llegar a los compuestos de la invención.

- 5 El término "alquilo" como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical acíclico de cadena lineal o ramificada, que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos en la cadena normal, esto es, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo. El grupo alquilo contiene preferiblemente 1, 2, 3 o 4 carbonos en la cadena normal, que también pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 grupos de halógeno, cuyos grupos pueden ser iguales o diferentes en cualquier punto disponible, como se define con respecto a cada variable. Cuando está presente dicho grupo alquilo sustituido, el halógeno preferido es flúor, tal como en $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo inferior" como se emplea en la presente memoria como parte de otro grupo incluye hidrocarburos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, saturados o insaturados, que contienen 1, 2, 3 o 4 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, o isobutilo.

- 15 Como se ha señalado anteriormente en esta memoria, los grupos alquilo considerados pueden ser radicales hidrocarbilo insaturados (alquenoilo o alquiniilo).

20 El término "alquenoilo" como se usa aquí, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos, que contienen al menos un doble enlace carbono a carbono. Preferiblemente está presente un doble enlace carbono a carbono en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenoilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenoilo, 3-pentenoilo, 2-hexenoilo, 3-hexenoilo, 2-heptenoilo, 3-heptenoilo, 4-heptenoilo, 3-octenoilo, 3-nonenilo, 4-decenoilo, 3-undecenoilo y 4-dodecenoilo. El grupo alquenoilo contiene preferiblemente 2, 3 o 4 carbonos en la cadena normal. La porción lineal o ramificada del grupo alquenoilo puede estar opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 halógenos, cuyos halógenos pueden ser iguales o diferentes, siendo el halógeno preferido el flúor.

25 El término "alquiniilo" como se usa en la presente memoria, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos y al menos un triple enlace carbono a carbono. Preferiblemente, está presente un triple enlace carbono a carbono en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo y 4-decinilo. El grupo alquiniilo contiene preferiblemente 1, 2, 3 o 4 carbonos en la cadena normal. La porción lineal del grupo alquiniilo puede estar opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 grupos de halógeno, cuyos halógenos pueden ser iguales o diferentes, siendo el halógeno preferido el flúor.

El término "cicloalquilo", como se emplea aquí solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarbilo cíclicos saturados o grupos hidrocarbilo cíclicos parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces), que

contienen un anillo y un total de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 carbonos, preferiblemente 3 o 4 carbonos, formando el anillo, el cual incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. El hidrocarbilo cíclico puede ser mono-, bi- o tricíclico. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes, siendo el halógeno preferido el flúor.

- 5 Como se usa aquí, y a menos que se especifique otra cosa, el término "heterociclilo" significa un grupo cíclico no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados preferiblemente de N, O y S, tal como un aziridinilo, azetidino, dihidropirano, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dioxolano, dioxano, ditiano, ditiolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, oxetano, oxirano, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, sulfonilo, 3-sulfolenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridilo, tietano, tiirano, tiolano, tiomorfolinilo, tritiano, tropanilo y monosacárido.

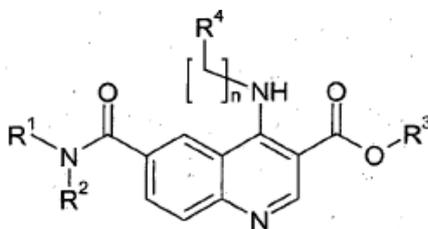
El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en esta memoria, el término "arilo" significa un grupo aromático, tal como fenilo o naftilo.

- 15 Como se usa en esta memoria, el término "heteroarilo" significa un grupo heteroaromático mono-, bi-, o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados preferiblemente de N, O y S, tales como piridilo, quinolinilo, furano, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, imidazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, indolilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinolizino, quinoxalino, tetrahidroisoquinolinilo, pirazinilo, indazolilo, indolinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirano, carbazolilo, cromo, cinolino, acridinilo, bencimidazolilo, benzodioxano, benzodioxepinilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzobenzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzomorfolinilo, benzoselenadiazolilo, benzotienilo, purinilo y pteridinilo.

- 20 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido" significa que la entidad está sustituida con al menos un resto seleccionado de alquilo inferior, saturado o insaturado, ramificado, no ramificado o cíclico, hidroxilo, amina, sulfuro, sililo, halógeno, nitrilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, alcoxi inferior, alquilo inferior-amina secundaria o terciaria, alquilo inferior-amidas, éteres de alquilo inferior, cetona de alquilo inferior, sulfuro de alquilo inferior, ésteres de ácidos carboxílicos y alquilo inferior, éster de ácido sulfónico y alquilo inferior, sulfona de alquilo inferior, sulfóxido de alquilo inferior, sulfonamida de alquilo inferior, alcohol de alquilo inferior, acetil alquilo inferior y disulfuro de dialquilo inferior.

Así, según un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



- 30 en la que:

n es 0;

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar o cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo o bencilo sustituido o no sustituido;

- 35 R³ es hidrógeno;

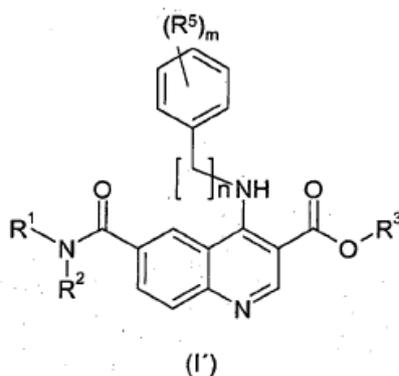
R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S; o cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterociclilo C₁₋₉, mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 40 En una realización de la invención, R² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar o cicloalquilo C₃₋₁₂, p. ej. de alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar o cicloalquilo C₃₋₆, p. ej. alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄, en particular, alquilo C₁₋₄ saturado y cicloalquilo C₃₋₄. Por ejemplo, R² se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, tal como alquilo C₁₋₄ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, en particular alquilo C₁₋₄ saturado, p. ej. metilo, etilo y propilo, en particular
- 45 metilo.

En los compuestos de la invención de la fórmula (I), R^4 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_1-C_9 sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S; o cicloalquilo C_3-12 o heterociclilo C_1-C_9 mono- o bicíclico sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S. En una realización, R^4 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_1-C_9 sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S; en particular, R^4 es arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, p. ej. fenilo sustituido o no sustituido.

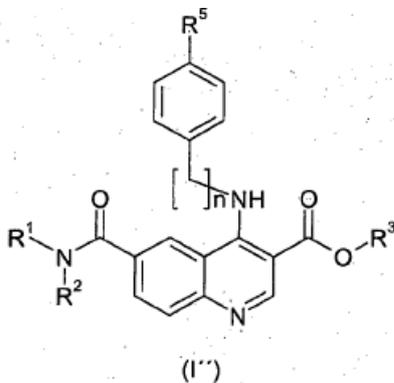
Por lo tanto, en una realización, el compuesto de la fórmula (I) se puede representar por la fórmula (I')



en la que R^1 , R^2 , R^3 y n son como se han definido aquí anteriormente, m es 0-5, p. ej. 1-3, o 1-2, en particular 1; y R^5 es un sustituyente como se ha definido aquí anteriormente, y preferiblemente se selecciona de alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 preferiblemente saturados, más preferiblemente de alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 , p. ej. de alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 , tal como metilo, etilo, metoxi y etoxi, p. ej. metilo y metoxi.

En una realización, en un compuesto de la fórmula (I'), m es 0 o 1, p. ej. 1.

En una realización particular, en un compuesto de la fórmula (I'), m es 1 y R^5 está en posición *para*, esto es, el compuesto de la invención se puede representar por la fórmula (I'')



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y n son como se han definido aquí anteriormente.

En una realización, el compuesto se selecciona de ácido 6-(metilcarbamoil)-4-[(4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxílico; y ácido 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto, cualquier referencia hecha en esta memoria a un compuesto de la fórmula (I) se pretende que se refiera también a un compuesto de la fórmula (I') o (I''), que son ambas realizaciones comprendidas dentro del alcance de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como sales, que están también dentro del alcance de esta invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (esto es, no tóxicas, fisiológicamente aceptables).

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido, p. ej. en la función amino. Estas sales se pueden formar, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halohídrico; ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están insustituídos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ácido ftálico o tereftálico, ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido

ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o ácido glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil(C₁-C₄)-sulfónicos o arilsulfónicos que están insustituídos o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metil-sulfónico o ácido p-tolueno-sulfónico. Las sales de adición de ácido correspondientes se pueden formar también teniendo presente, si se desea, un centro básico adicional.

Los compuestos de la fórmula I que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-(alquilo inferior)amina, por ejemplo etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilo inferior)amina, por ejemplo mono-, di- o tri-etanolamina. Además se pueden formar las sales internas correspondientes. También se incluyen las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de la fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una enfermedad tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esa cantidad es la cantidad suficiente para mostrar un efecto terapéutico o preventivo o de mejora detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de las enfermedades citadas en la presente memoria. La cantidad eficaz exacta para un sujeto dependerá del tamaño y estado general del sujeto, de la naturaleza y extensión del trastorno a tratar, de las recomendaciones del médico responsable del tratamiento, y de los agentes terapéuticos o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Por lo tanto, no es útil especificar exactamente por adelantado una cantidad eficaz exacta. En el caso de administración oral, la dosis podría, sin embargo, variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula (I) o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición según la invención se puede preparar para cualquier vía de administración, p. ej. oral, intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular, o intraperitoneal. La naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerá de la vía de administración. Para la administración parenteral, se emplea una solución acuosa parenteralmente aceptable, que está exenta de pirógenos y cumple los requisitos de pH, isotonicidad y estabilidad. Los expertos en la técnica son bien capaces de preparar soluciones adecuadas y en la literatura se describen numerosos métodos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la técnica y son fácilmente accesibles al público. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser uno que sea químicamente inerte para los compuestos activos y que no tenga efectos secundarios perjudiciales ni toxicidad en las condiciones de uso. Ejemplos de formulaciones farmacéuticas se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy. A. R. Gennaro, Editor. Lippincott, Williams and Wilkins, 20th edition (2000).

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en mezcla o bien en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono que incluyen uno cualquiera de los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas enantiómeras o diastereoisómeras o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales de partida. Cuando se preparan los productos diastereoisómeros o enantiómeros, se pueden separar por métodos convencionales, que son por ejemplo, la cristalización cromatográfica o fraccionada.

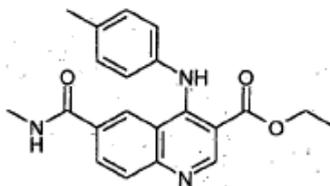
Los compuestos según la fórmula (I) serán útiles para el tratamiento de varias enfermedades tales como el cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, edema macular y psoriasis. El tratamiento puede ser preventivo, paliativo o curativo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar o administrar en combinación con uno o más fármacos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, p. ej., un agente citostático. Los componentes pueden estar en la misma formulación o en formulaciones separadas para administración simultánea o secuencial. Los compuestos de la presente invención se pueden usar o administrar también en combinación con otro tratamiento tal como la irradiación para el tratamiento del cáncer. Son ejemplos de agentes citostáticos para uso como se ha indicado aquí anteriormente, los compuestos alquilantes de DNA, los inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, compuestos que interfieren con la síntesis de RNA y DNA, compuestos que polimerizan el citoesqueleto, y compuestos que despolimerizan el citoesqueleto.

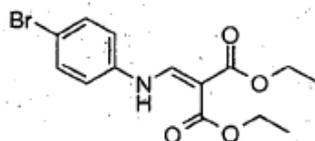
La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: 6-(Metilcarbamoil)-4-[(4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo. (Producto intermedio)



(a) Preparación del compuesto intermedio éster dietílico del ácido 2-[(4-bromofenilamino)metilén]malónico:

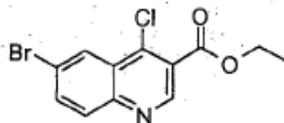


5

Se cargó un vial de microondas de 20 mL con 4-bromoanilina (6,881 g, 40,0 mmol), etoximetilénmalonato de dietilo (8,650 g, 40,0 mmol) y tolueno (5 mL). Se tapó el vial y se calentó la mezcla en microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se vertió la solución sobre 50 mL de iso-hexano agitado vigorosamente. Se formó un precipitado blanco espeso, y se agitó la suspensión durante otros 15 min. Se filtró la suspensión y se lavó el producto con 20 mL de iso-hexano. Se secó el producto a vacío para dar 11,678 g (85 %) de éster dietílico del ácido 2-[(4-bromofenilamino)metilén]malónico. MS (ESI⁺) m/z 342, 344 (MH⁺).

10

(b) Preparación del compuesto intermedio éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxílico:

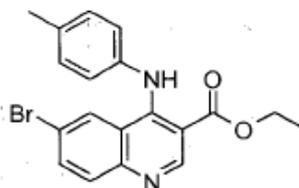


15

Se cargó un vial de microondas 20 mL con éster dietílico del ácido 2-[(4-bromo-fenilamino)metilén]malónico (1,711 g, 5,0 mmol) y POCl₃ (cloruro de fosforilo, 10,0 mL, 16,8 g, 109 mmol). Se tapó el vial y se calentó la mezcla en microondas gradualmente hasta 180 °C (vigilando la presión) durante 5 min y después se mantuvo a 180 °C durante 30 min. Se evaporó el exceso de POCl₃ y el residuo se sometió a reparto entre CH₂Cl₂ (40 mL) y NaOH 2 N (acuoso) (40 mL). Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 × 40 mL). Se reunieron las capas orgánicas, se secaron con Na₂CO₃ y se evaporaron. Se purificó el residuo en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ como eluyente). Las fracciones puras se reunieron, se evaporaron y el residuo se secó a vacío para dar 0,821 g (52 %) de éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxílico. MS (ESI⁺) m/z 314, 316 (MH⁺).

20

(c) Preparación del compuesto intermedio éster etílico del ácido 6-bromo-4-p-tolil-aminoquinolina-3-carboxílico:



25

Se cargó un vial de microondas de 20 mL con éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloro-quinolina-3-carboxílico (0,786 g, 2,50 mmol), p-toluidina (0,268 g, 2,50 mmol) y 1,4-dioxano seco (15 mL). Se tapó el vial y se calentó la mezcla en microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se había formado un precipitado amarillo. Se vertió la suspensión sobre NaOH 2 N (acuoso) (100 mL) y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 × 80 mL). Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con H₂O (100 mL), se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. Se purificó el residuo sobre columna (gel de sílice, iso-hexano/EtOAc 1:1). Las fracciones puras se reunieron, se evaporaron y el residuo se secó a vacío para dar 0,748 g (78 %) de éster etílico del ácido 6-bromo-4-p-tolil-aminoquinolina-3-carboxílico. MS (ESI⁺) m/z 385, 387 (MH⁺).

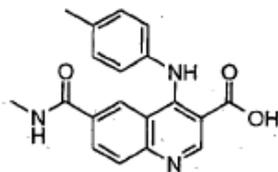
30

(d) Se cargó un vial de microondas de 2 mL con éster etílico del ácido 6-bromo-4-p-tolil-aminoquinolina-3-carboxílico (0,100 mmol), paladacilo de Herrmann (trans-di(μ-acetato)-bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II), 4,7 mg, 0,0050 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (5,9 mg, 0,020 mmol), Mo(CO)₆ (52,8 mg, 0,20 mmol), 1,5 equivalentes de metilamina (2 M en THF) y THF seco (1,0 mL). Finalmente, se añadió DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 0,045 μL, 0,30 mmol) y

35

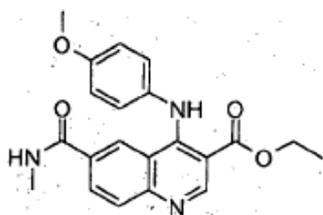
se tapó el vial inmediatamente con un septo de teflón y se irradió con microondas durante 5 min a 130 °C. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar 6-(metilcarbamoil)-4-[(4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo.

Ejemplo 2: Ácido 6-metilcarbamoil-4-p-tolilamino-quinolina-3-carboxílico.

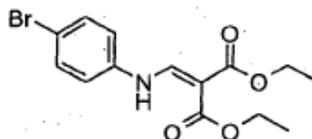


5 Se hidrolizó 6-(metilcarbamoil)-4-[(4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo en condiciones básicas utilizando NaOH (acuoso). El producto final se purificó por cromatografía en columna.

Ejemplo 3: 4-[(4-Metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxilato de etilo. (Producto intermedio)

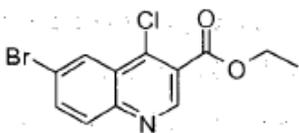


10 (a) Preparación del compuesto intermedio éster dietílico del ácido 2-[(4-bromofenilamino)metileno]malónico:



15 Se calentaron 4-bromoanilina (10 g, 0,058 mol) y 12,58 g de malonato de dietoximetileno (1 equivalente) a 150 °C durante 3 h en un tubo sellado. Se enfrió después la mezcla de reacción y se diluyó con hexano, entonces precipitó el producto sólido. Se filtró este sólido, se lavó varias veces con hexano y se secó a vacío para obtener 17,8 g (89 %) de éster dietílico del ácido 2-[(4-bromo-fenilamino)metileno]malónico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,03 (d, 1H, J = 13 Hz, -NH-), 8,48 (d, 1H, J = 13 Hz, -CH=C), 7,49 (m, 2H, aromático), 7,10-7,01 (m, 2H, aromático), 4,42-4,22 (m, 4H, -CH₂-CH₃), 1,45-1,26 (m, 6H, -CH₂-CH₃); LC-MS (m/z) 343,9 (M+1).

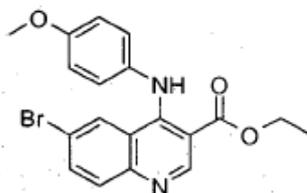
(b) Preparación del compuesto intermedio éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxílico:



20 Se calentó éster dietílico del ácido 2-[(4-bromofenilamino)metileno]malónico (5 g) con POCl₃ (cloruro de fosforilo, 31,5 mL) a 150 °C en un tubo sellado durante aproximadamente 6 h. Se separó el exceso de POCl₃ mediante rotavapor y se diluyó la mezcla cruda con diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de NaOH al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 80:20) para dar 2,3 g (50 %) de éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (s, 1H, aromático), 8,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz, aromático), 8,04 (d, 1H, J = 9 Hz, aromático), 7,95-7,85 (m, 1H, aromático), 4,53 (q, 2H, J = 7 Hz, -CH₂-), 1,50 (t, 3H, J = 7 Hz, -CH₃); LC-MS (m/z) 315,8 (M+1).

25

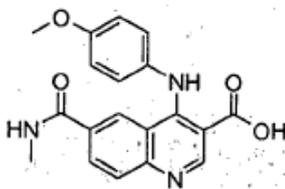
(c) Preparación del compuesto intermedio 6-bromo-4-[(4-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo:



Se mezclaron p-anisidina (0,43 g) y éster etílico del ácido 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxílico (1 g) en dioxano y se irradiaron en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con éter de petróleo. El producto sólido obtenido se filtró y se secó para dar 1,3 g (100 %) de 6-bromo-4-[(4-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,41 (s, 1H, -NH-), 9,22 (s, 1H, aromático), 8,20 (d, 1H, J = 8,2 Hz, aromático), 7,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz, aromático), 7,64 (s, 1H, aromático), 7,15 (d, 2H, J = 8,1 Hz, aromático), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz, aromático), 4,47 (q, 2H, J = 7 Hz, -CH₂-), 3,89 (s, 3H, -OCH₃), 1,47 (t, 3H, J = 7 Hz, -CH₃); LC-MS (m/z) 401,0 (M+1).

(d) Se añadió 6-bromo-4-[amino(4-metoxifenil)]quinolina-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,623 mmol) a THF seguido por paladaciclo de Herrmann (trans-di(μ-acetato)-bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II), 0,031 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (tetrafluoroborato de tri-butilo terciario y fosfonio, 0,125 mmol), Mo(CO)₆ (hexacarbonilo de molibdeno, 1,246 mmol), metilamina (1,5 equivalentes, 2 N en THF) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,869 mmol). Se irradió la mezcla de reacción a 130 °C durante 5 minutos en un reactor de microondas. Se concentró la mezcla de reacción y después se purificó sobre columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 98:2) para dar 0,25 g (71 %) de 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxilato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (s, 1H, -NH-) 9,24 (s, 1H, aromático), 8,14-7,98 (m, 2H, aromático), 7,73 (s, 1H, aromático), 7,16 (d, 2H, J = 9 Hz, aromático), 6,98 (d, 2H, J = 9 Hz, aromático), 4,46 (q, 2H, J = 7 Hz, -CH₂-), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 1,48 (t, 3H, J = 7 Hz, -CH₃); LC-MS (m/z) 380,0 (M+1).

Ejemplo 4: Ácido 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxílico



Se agitó 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxilato de etilo (0,2 g) con LiOH (85,5 mg) en 6 mL de MeOH:THF:H₂O (2:2:2) durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. Se recogieron las capas acuosas y se acidificaron con HCl acuoso y el precipitado formado se filtró y se secó para dar 0,142 g (60 %) de ácido 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H, aromático), 8,20 (s, 1H, aromático), 8,12-7,81 (m, 2H, aromático), 7,27 (d, 2H, J = 9,9 Hz, aromático), 7,06 (d, 2H, J = 9,9 Hz, aromático), 3,88 (s, 1H, -OCH₃), 2,82 (s, 3H, -NCH₃); LC-MS (m/z) 352,0 (M+1).

Ensayos biológicos

Ensayo de integrina

Este ensayo fue realizado por Biodesy (Burlingame, California, USA). Las integrinas purificadas se obtuvieron de fuentes académicas y comerciales. Los alfa-5-beta-1 y alfa-v-beta-3 se obtuvieron de fuentes académicas como proteínas recombinantes, solubles (el dominio extracelular).

Se aplicó a cada una de las tres proteínas un protocolo estándar de marcado desarrollado para integrinas. Todas las proteínas se marcaron satisfactoriamente con una relación media de marcador:proteína de ~ 4:1. Las dos proteínas solubles marcadas (alfa-5-beta-1 y alfa-v-beta-3) produjeron señales SHG (generación de segunda armónica) de fondo. Produjeron también señales de cambio conformacional en la exposición a GRGDSP (péptido RGD, un péptido Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro derivado de la fibronectina). El péptido se añadió a una concentración 400 μM y los cambios de señal fueron inmediatos (Figura 1).

A continuación, el Ejemplo 4 se pre-incubó a 100 μM con las proteínas marcadas durante 20 minutos. Después se añadió el péptido RGD (400 μM) para estimular a la proteína y para hacer un ensayo de cada compuesto en cuanto a inhibición.

El Ejemplo 4 impidió el cambio conformacional inducido por RGD en alfa-5-beta-1 y por lo tanto es un inhibidor eficaz del cambio conformacional inducido por RGD. Por otro lado, el Ejemplo 4 no tuvo ningún efecto sobre alfa-v-beta-3, ya que fue evidente un cambio conformacional en la proteína (Figura 2).

Modelo de xenoinjerto de tumor

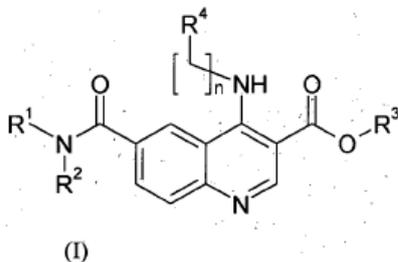
- 5 Se utilizaron ratones SCID hembras de 6 semanas de edad, para los estudios tumorales. Se recogieron aproximadamente 10^6 células Calu-6 humanas de cáncer de pulmón que crecen en fase logarítmica, y se resuspendieron en el medio, y una solución de células individuales en un volumen de 100 mL se implantó por vía subcutánea en el flanco derecho de cada animal. Se utilizaron 10 ratones en los grupos tratados y se utilizaron 10 ratones en los grupos control. El tratamiento sistémico por administración oral o inyecciones iv, con 100 μ L de vehículo o de sustancia activa (25 mg/kg/día) se inició cuando los tumores alcanzaron un tamaño de 300 mm³ y continuó una vez al día durante un total de 17 días. Aparecieron tumores visibles 5-10 días después de la implantación. Se midieron los tumores primarios con calibradores digitales los días indicados. Los volúmenes tumorales se calcularon de acuerdo con la fórmula: longitud x anchura² x 0,52 publicada. Se administró el Ejemplo 4 (administración iv y oral, 25 mg/kg/día) a los ratones, los cuales presentaron resultados convincentes en cuanto a la eficacia del compuesto en este modelo animal (Figura 3). Con una inhibición del volumen del tumor del 52 % para el tratamiento oral y del 71 % para el tratamiento iv el compuesto de la invención tiene un gran efecto antitumoral. El compuesto de la invención inhibe también la angiogénesis de manera significativa en ambos grupos.

Modelo de ojo de ratón inducido por láser

- 20 En este modelo el Ejemplo 4, solo, inhibió el crecimiento de CNV (neovascularización coroidea) en el ojo de modo significativo el 42 % en comparación con el control cuando fue administrado por vía oral a 50 mg/kg/día (Figura 4 y Figura 5). Este modelo de CNV inducida por láser es un modelo altamente reproducible que imita muchas características de la CNV que se produce en la forma húmeda de la degeneración macular asociada a la edad (AMD), la principal causa de ceguera en los ancianos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

5 n es 0;

R¹ es hidrógeno;

R² se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar o cicloalquilo C₃₋₁₂, y fenilo o bencilo sustituido o no sustituido;

R³ es hidrógeno;

10 R⁴ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S; o cicloalquilo C₃₋₁₂ o heterociclilo C₁₋₉ mono- o bicíclico sustituido o no sustituido en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

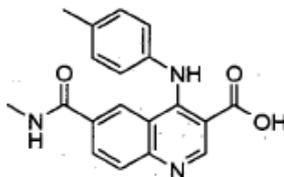
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R² se selecciona de alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R² es alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

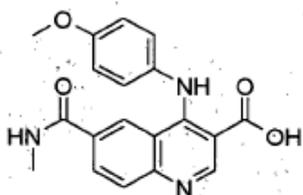
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R⁴ es fenilo sustituido o no sustituido.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



20 ácido 6-(metilcarbamoil)-4-[(4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es



25 ácido 4-[(4-metoxifenil)amino]-6-(metilcarbamoil)quinolina-3-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en farmacoterapia.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional.

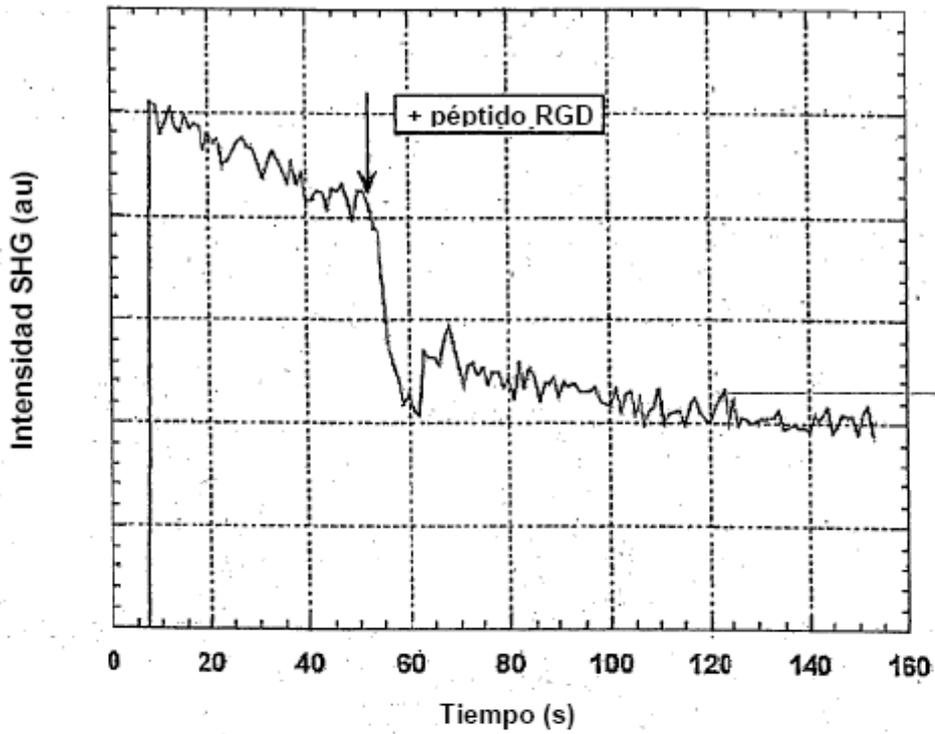
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en donde el compuesto farmacéuticamente activo adicional tiene actividad antitumoral.

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, edema macular y psoriasis.

13. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de cáncer, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, inflamación, ictus, isquemia de miocardio, aterosclerosis, edema macular y psoriasis.

15

Cambio conformacional de alfa-5-beta-1



Cambio conformacional de alfa-v-beta-3

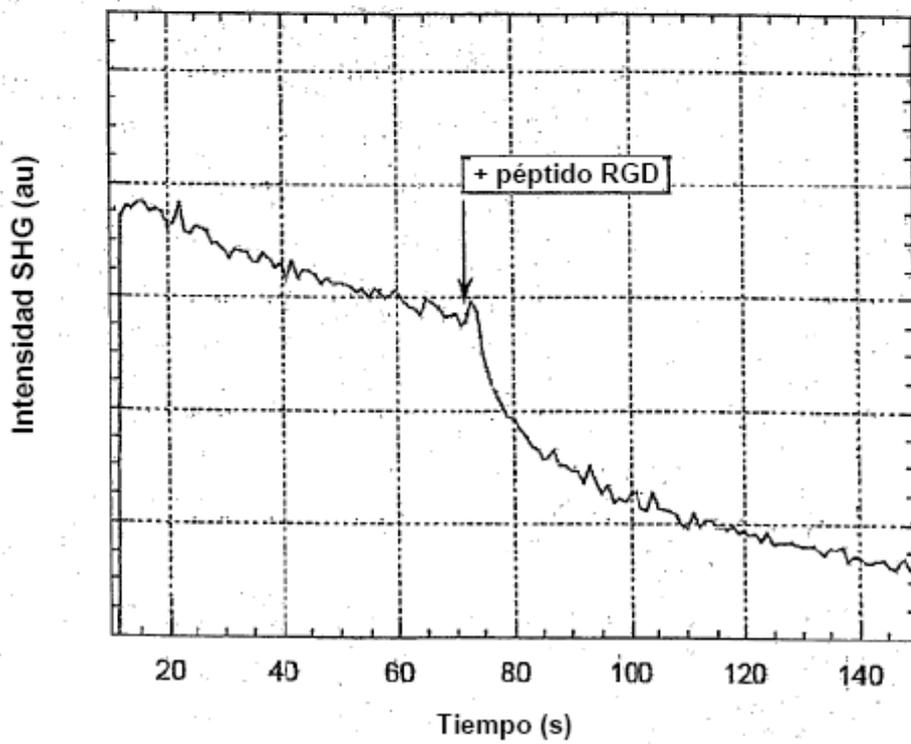
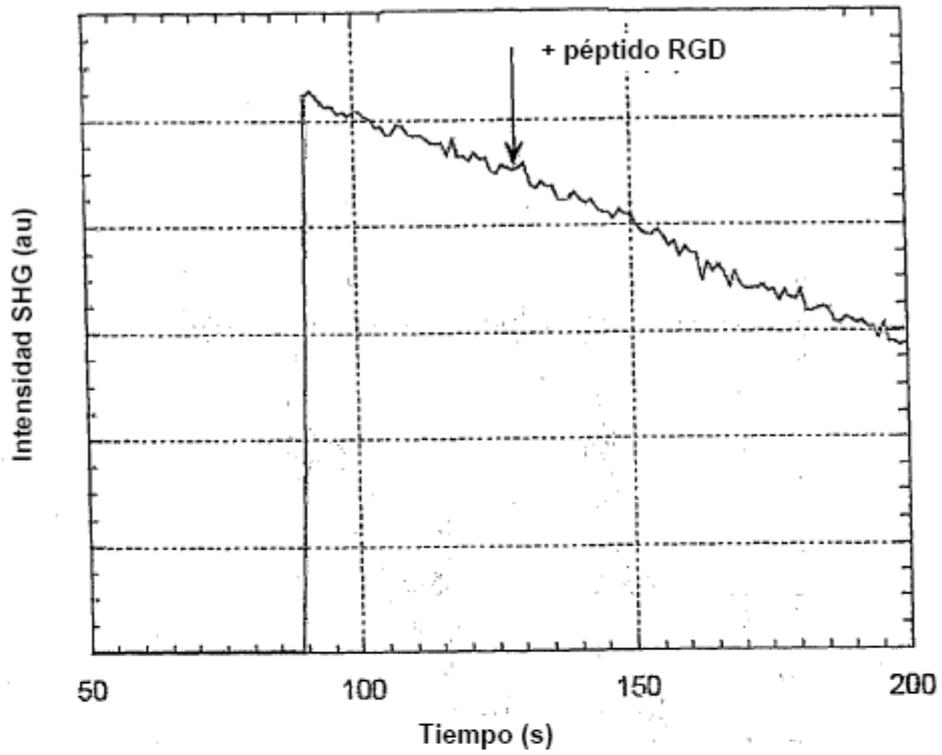


FIG. 1

alfa-5-beta-1, Ejemplo 4



alfa-v-beta-3, Ejemplo 4

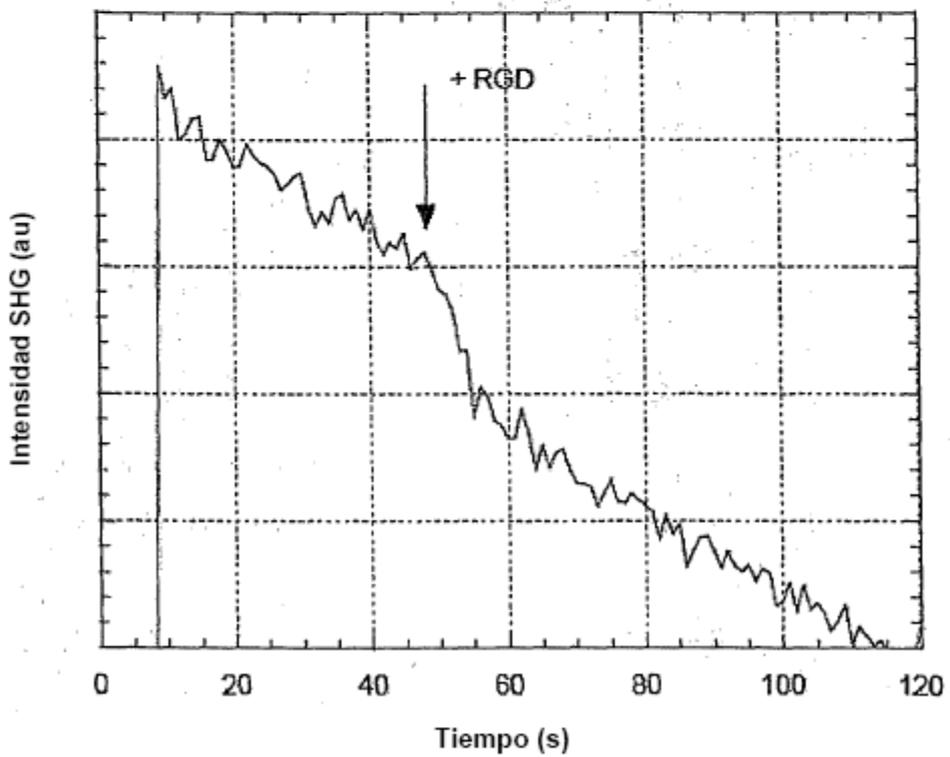


FIG. 2

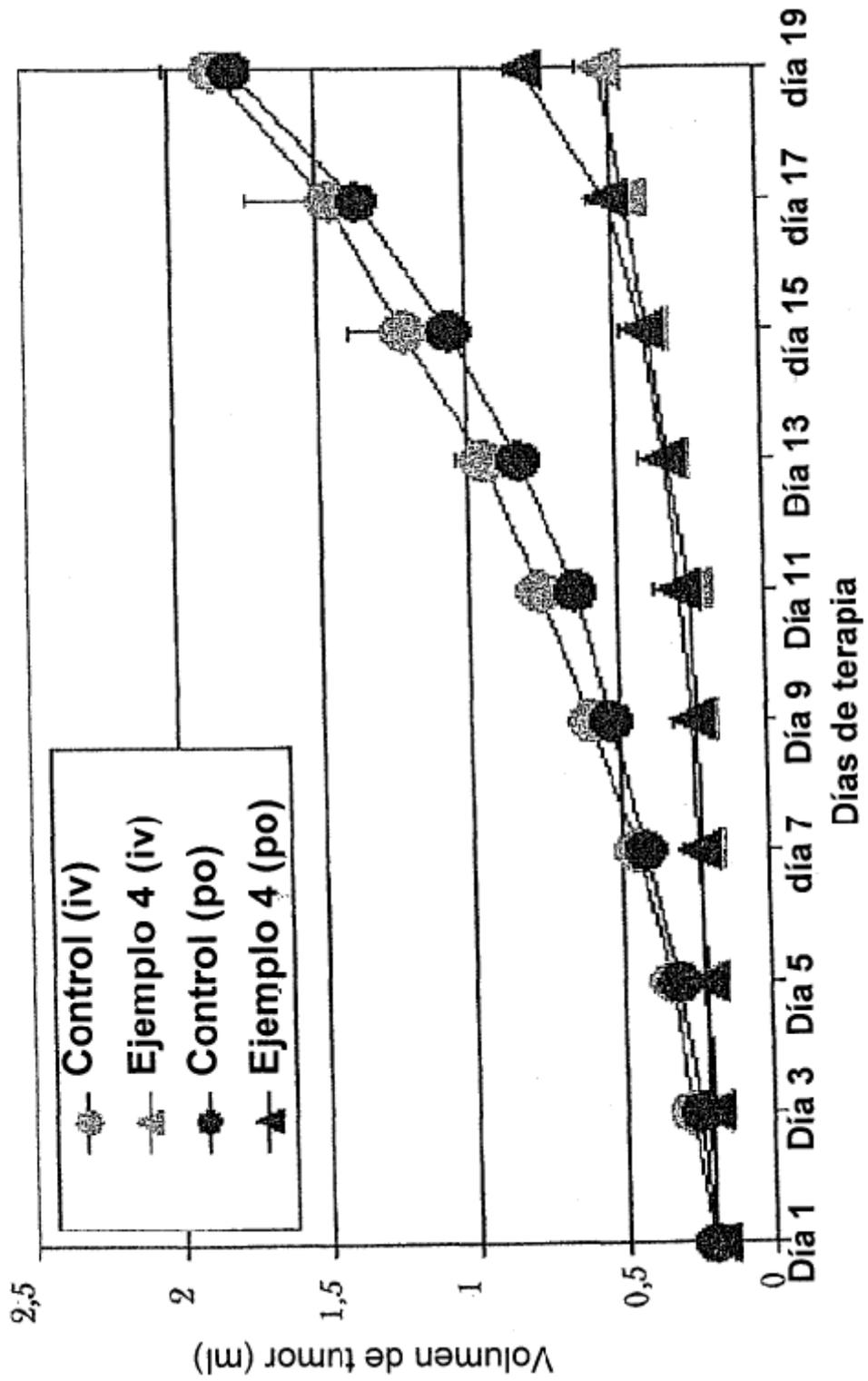


FIG. 3

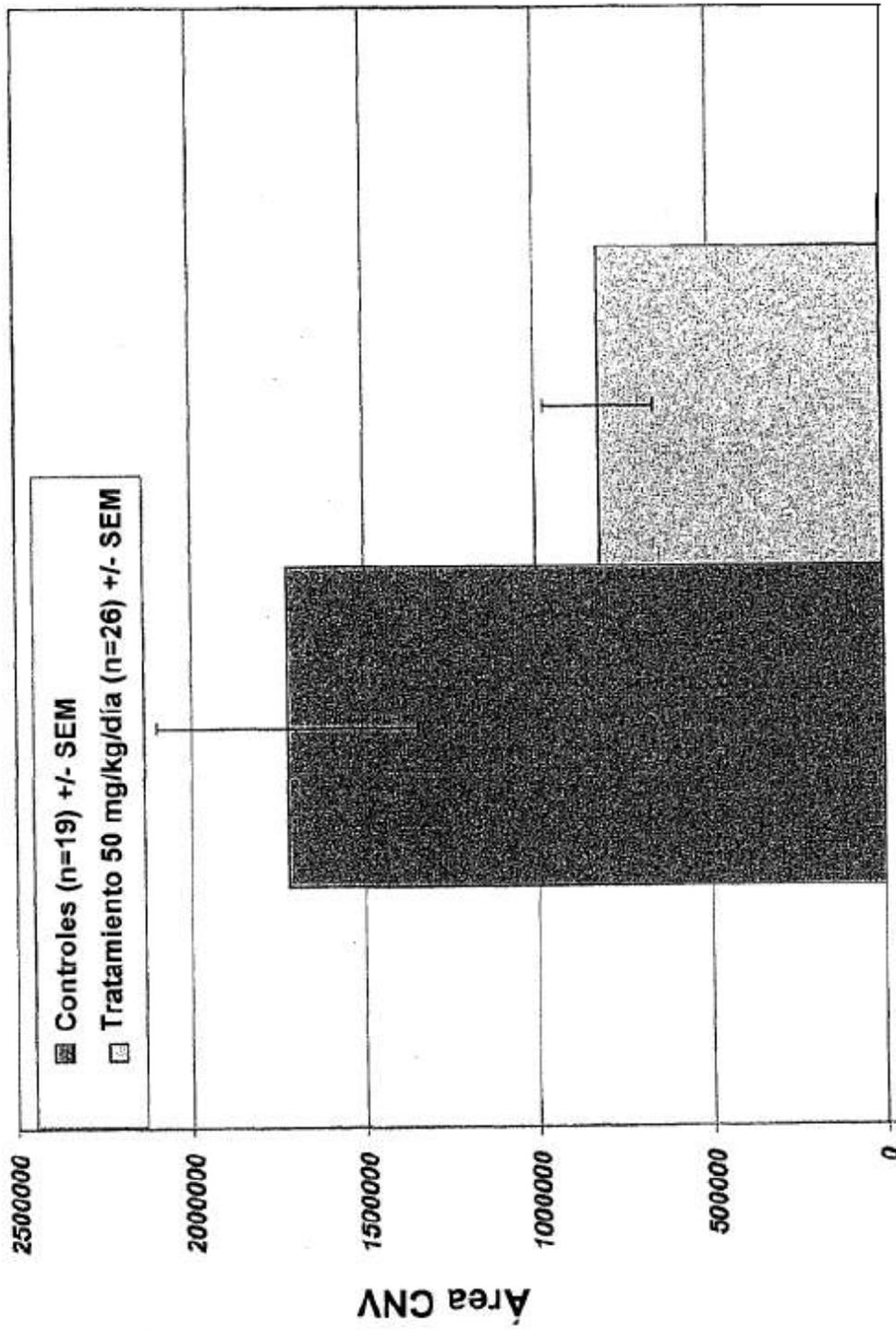


FIG. 4



FIG. 5