

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 183**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011 E 11706181 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2552914**

54 Título: **Benzonaftiridinaminas como inhibidores de la autotaxina**

30 Prioridad:

**26.03.2010 EP 10003282**

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

**02.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 562 183 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

Benzonaftiridinaminas como inhibidores de la autotaxina

Ámbito técnico

5 La presente invención se refiere a las benzonaftiridinaminas como inhibidores de la autotaxina y su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fisiológicas y/o patofisiológicas en las que interviene la inhibición, la regulación y/o la modulación de la fosfodiesterasa o lisofosfolipasa autotaxina, en particular en distintos tipos de cáncer así como en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Estado de la técnica

10 La autotaxina (ATX) es una enzima responsable del aumento del nivel de ácido lisofosfatídico en ascitis y plasma (Xu y col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223 y Xu y col., Biochem. J. 1995, 309: 933). La ATX convierte la lisofatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (Tokumura y col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 39436 y Umezu-Gozo y col., J. Biol. Chem. 2002, 158: 227).

15 El LPA es un mediador lipídico intercelular que influye en una multitud de procesos biológicos y bioquímicos, como por ejemplo la contracción de los músculos lisos, la agregación de trombocitos y la apoptosis (Tigyi y col., Prog. Lipid Res 2003, 42: 498 y Mills y col., Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582 y Lynch y col., Prost. Lipid Med 2001, 64: 33). Además, el LPA se encuentra en concentraciones aumentadas en el plasma y el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario en fase temprana y tardía. En este caso, el LPA interviene en la proliferación de células tumorales y su invasión de los tejidos colindantes, la cual puede dar lugar a metástasis (Xu y col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223 y Xu y col., Biochem. J. Vol. 1995, 309: 933). Estos procesos biológicos y patobiológicos se desencadenan mediante la activación, a través del LPA, de los receptores acoplados a proteínas G (Contos y col., Mol. Pharm. 2000, 58: 1188). Por esta razón, es conveniente reducir el nivel de LPA para el tratamiento de pacientes con tumores. Esto puede conseguirse a través de la inhibición de las enzimas que intervienen en la biosíntesis del LPA, como por ejemplo, la autotaxina (ATX, Sano y col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 21197 y Aoki y col., J. Biol. Chem. 2003, 277: 48737).

25 La autotaxina pertenece a la familia enzimática de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos (Goding y col., Immunol. Rev. 1998, 161: 11) y representa un punto de partida importante en la terapia antitumoral (Mills y col., Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582 y Goto y col., J. Cell. Biochem. 2004, 92: 1115), ya que se expresa de forma amplificada en tumores y provoca la proliferación de las células tumorales y la invasión de los tejidos colindantes, lo que puede provocar la formación de metástasis (Nam y col., Oncogene 2000, 19: 241). Además, la autotaxina, junto con otros factores angiogénicos, provoca la formación de vasos sanguíneos en el marco de la angiogénesis (Nam y col., Cancer Res. 2001, 61: 6938). La angiogénesis es un proceso importante en el crecimiento tumoral que garantiza el suministro de nutrientes al tumor. Por esta razón, la inhibición de la angiogénesis es un punto de partida importante en el tratamiento de cáncer y tumores, con el cual se puede matar de hambre al tumor, por así decirlo (Folkman, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6: 273-286).

35 Se describen compuestos capaces de inhibir la autotaxina en Peng y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17: 1634-1640). Los compuestos que se describen en ese documento representan análogos lipídicos que no presentan ninguna característica estructural común con los compuestos según la invención.

Otros documentos del estado de la técnica son los siguientes:

40 Los documentos US 3.637.706, US 3.647.800 y US 3.674.790 describen derivados de la benzonaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

Yamato M y col. (Journal of Medicinal Chemistry 1989, 32(6): 1295-1300) describen derivados de la benzonaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

Los documentos US 4,751,305 y US 4,808,612 describen derivados de la benzonaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

45 El documento US 4.816.464 describe derivados específicos de la benzonaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

Yamato M y col. (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1990, 38(11): 3048-3052) describen derivados de la benzonaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

El documento JP 3-218359 describe derivados de la benzoaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

Skotnicki JS y col. (Medicinal Chemistry Research 1991, 1(4): 254-252) describen derivados de la benzoaftiridina hidracina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 10.

- 5 Pirrung MC y col. (Chemistry & Biology 1995, 2 (9): 621-626) describen un derivado de la benzoaftiridina que se diferencia de los compuestos según la invención en la posición 2.

Youssef, Khairia M y col. (Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Cairo University) 1995, 33(1): 33-39) y Youssef, Khairia M (Al-Azhar Bulletin of Science 1999, 10(1): 99-112) describen derivados de la benzoaftiridina hidracina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 10.

- 10 En el documento WO 99/00388 se describen derivados novedosos de la naftiridina con efecto antagonista sobre los receptores de la taquiquinina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 10.

- 15 El documento WO 2000/035918 describe, entre otros, derivados de la benzoaftiridina como antagonistas de los receptores de la taquiquinina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

El documento JP 2002-088081 describe, entre otros, derivados de la benzoaftiridina como antagonistas de la taquiquinina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 2.

El documento WO 2004/067513 describe, entre otros, un derivado de la benzoaftiridina (ejemplo 25) que se diferencia de los compuestos según la invención en la posición 2.

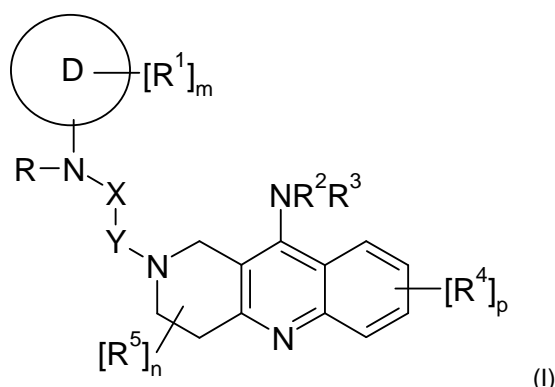
- 20 La solicitud internacional PCT/EP2009/007930, (WO 2010/060532), presentada el 05/11/2009, describe derivados de la benzoaftiridina que se diferencian de los compuestos según la invención en su sustitución en la posición 10.

Mediante la incorporación de bibliografía a esta solicitud no se declara que la bibliografía represente un estado de la técnica relevante para esta solicitud.

#### Descripción de la invención

- 25 Un objetivo de la presente invención es la preparación de nuevos inhibidores de la autotaxina.

El objetivo de la presente invención se resolvió sorprendentemente en un aspecto a través de la puesta a disposición de compuestos de fórmula (I)



en los que:

- 30 D            representa Ar o Het,
- Ar            representa fenilo, indanilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una o varias veces,
- Het          representa un heterociclo de uno o dos anillos saturado, parcialmente insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces,

## ES 2 562 183 T3

- X, Y cada uno está ausente independientemente entre sí, representan -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CHOH- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-, donde solo uno de los restos X o Y puede estar ausente,
- 5 R representan cada uno independientemente entre sí H, A, Cyc, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Het y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>, donde en el caso de A y Cyc, la cadena de C o el anillo de C también puede estar interrumpido con O,
- R<sup>1</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- 10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, donde optativamente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos pueden formar también Cyc o Het, los cuales a su vez pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- 15 R<sup>5</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- 20 R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y siempre y cuando sea posible una sustitución desde el punto de vista químico, pueden estar sustituidos una o varias veces por R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo,
- A representa un alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, donde 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden reemplazarse por OR, CN, NRR, F y/o Cl y/o donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> y/o por grupos CH=CH,
- 25 Cyc representa un alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C,
- m representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
- n representa 0, 1, 2 o 3,
- p representa 0, 1, 2, 3 o 4,
- q representa 0, 1 o 2,
- 30 así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere además a formas de realización preferidas, independientes entre sí, de compuestos según la fórmula (I) como se ha definido en este documento, donde representan cada uno independientemente entre sí:

Forma de realización preferida (A):

- 35 D representa Ar,

Forma de realización preferida (B):

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces, preferentemente, sin embargo, representa un fenilo sustituido una o varias veces,

Forma de realización preferida (C):

- 40 X, Y representan cada uno independientemente entre sí -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-, preferentemente X = -C(O)- e Y = -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-,

Forma de realización preferida (D):

R<sup>1</sup> representan cada uno independientemente entre sí F, Cl, OA o OCH<sub>3</sub>,

Forma de realización preferida (E):

5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente entre sí H, Ar, Ar sustituido una vez con OA, Het, Het sustituido una vez con A, CH<sub>2</sub>-Het, A, A sustituido una vez con OH o con NRR o con CO-NRR o con Het o con CO-R o representan cada uno independientemente entre sí 1-metilpiperidin-4-ilo, 2-hidroxi-etilo, 2-dimetilamino-etilo, metilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, 1H-benzoimidazol-2-ilmetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-oxo-2-piperidin-1-iletilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, ciclohexilcarbamoilmetilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, dietilcarbamoilmetilo, 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 3-oxo-3-piperidin-1-il-propilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, fenilo, piridin-2-ilo o 4-metoxi-fenilo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden formar opcionalmente 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo,

Forma de realización preferida (F):

m representa 2,

15 Forma de realización preferida (G):

n representa 0,

Forma de realización preferida (H):

p representa 0,

Forma de realización preferida (I):

20 q representa 0 o 1,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se refiere además, en una forma de realización preferida, a compuestos según la fórmula (I) como se ha definido en este documento, así como a formas de realización preferidas presentadas en este documento donde representan cada una independientemente entre sí:

D representa Ar,

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces, preferentemente, sin embargo, representa un fenilo sustituido una o varias veces,

30 X, Y representan cada uno independientemente entre sí -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-, preferentemente X = -C(O)- e Y = -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-,

R<sup>1</sup> representan cada uno independientemente entre sí F, Cl, OA o OCH<sub>3</sub>,

35 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente entre sí H, Ar, Ar sustituido una vez con OA, Het, Het sustituido una vez con A, CH<sub>2</sub>-Het, A, A sustituido una vez con OH o con NRR o con CO-NRR o con Het o con CO-R o representan cada uno independientemente entre sí 1-metilpiperidin-4-ilo, 2-hidroxi-etilo, 2-dimetilamino-etilo, metilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, 1H-benzoimidazol-2-ilmetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-oxo-2-piperidin-1-iletilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, ciclohexilcarbamoilmetilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, dietilcarbamoilmetilo, 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 3-oxo-3-piperidin-1-il-propilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, fenilo, piridin-2-ilo o 4-metoxi-fenilo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden formar opcionalmente 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo,

40

m representa 2,

n representa 0,

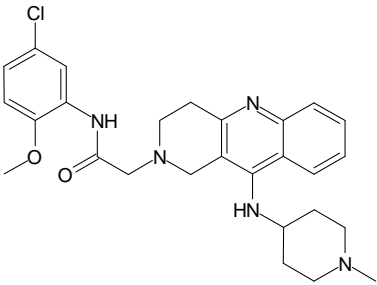
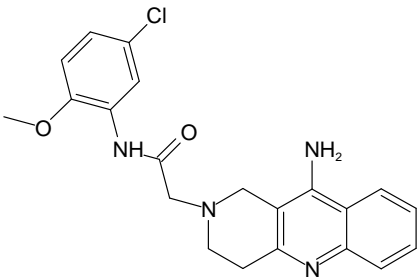
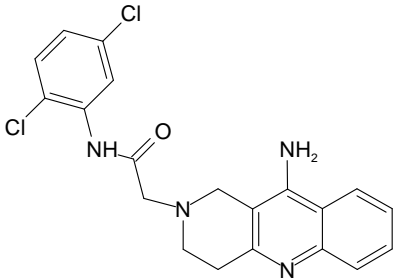
p representa 0,

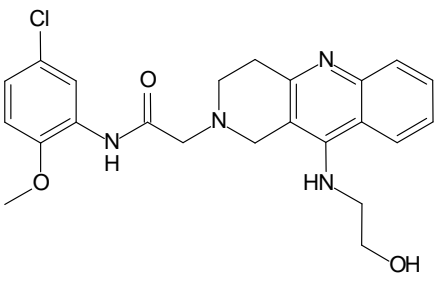
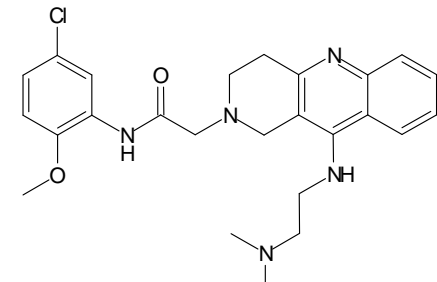
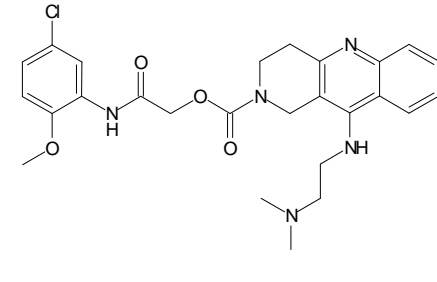
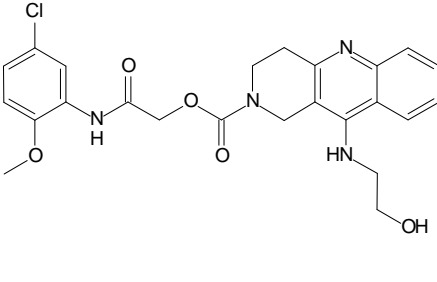
q representa 0 o 1,

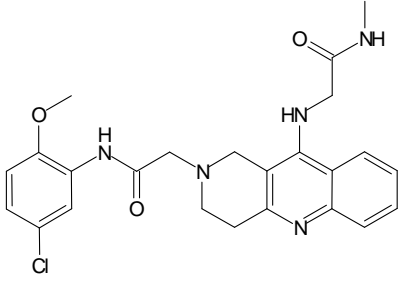
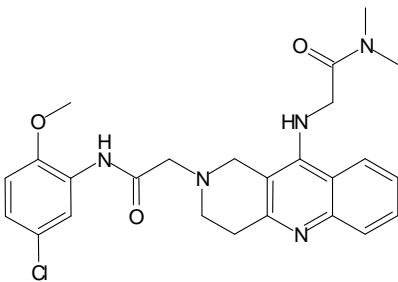
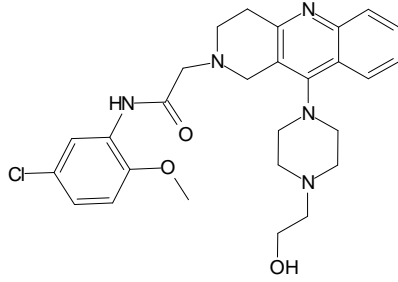
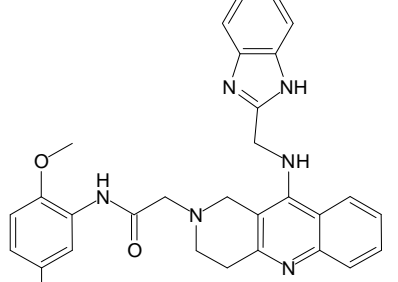
Het, R<sup>6</sup>, A y Cyc tienen los significados indicados que se definen en este documento,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

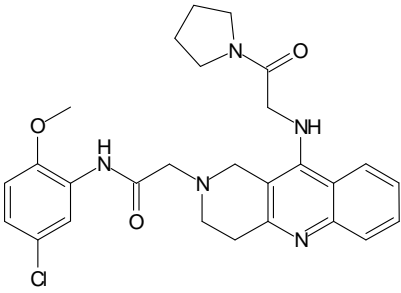
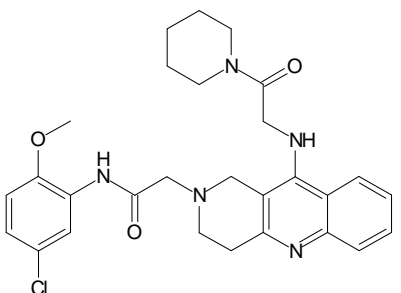
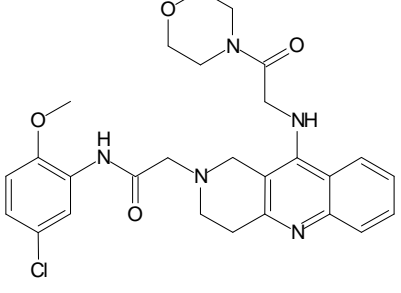
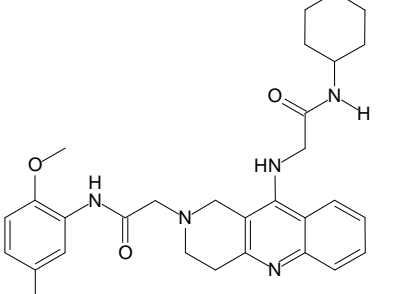
En otro aspecto, el objetivo de la invención se resolvió sorprendentemente mediante la puesta a disposición de un compuesto seleccionado del grupo compuesto por:

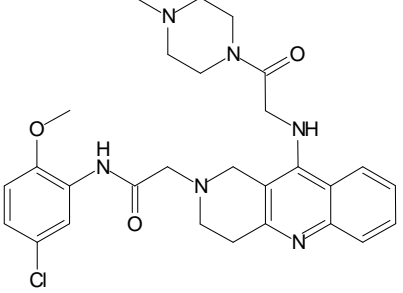
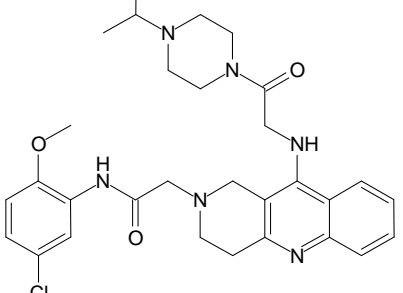
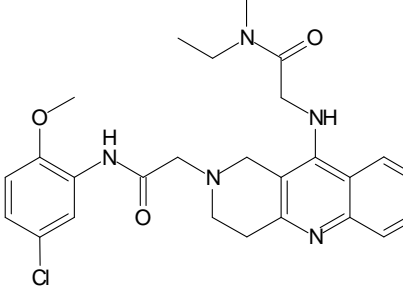
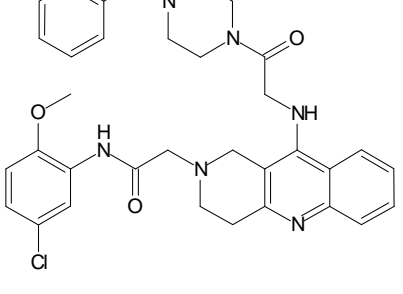
N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
1		<p>N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida</p>
2		<p>2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida</p>
3		<p>2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(2,5-dicloro-fenil)-acetamida</p>

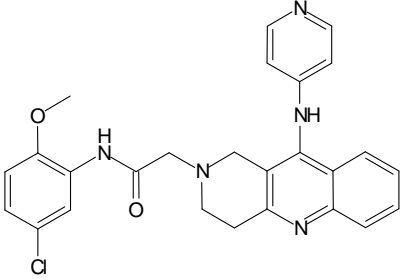
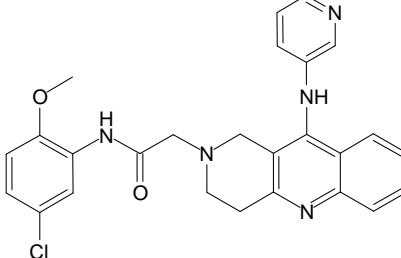
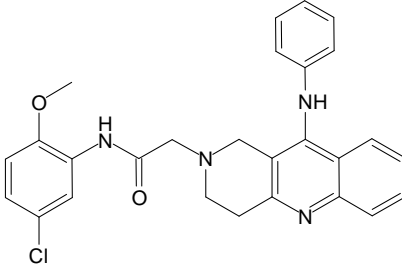
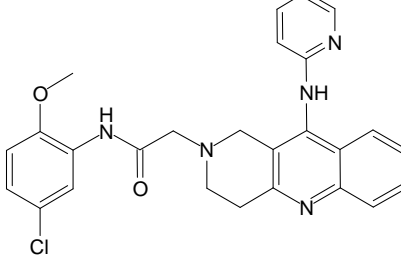
N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
4		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
5		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-dimetilamino-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
6		10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-éster metílico
7		10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-éster metílico

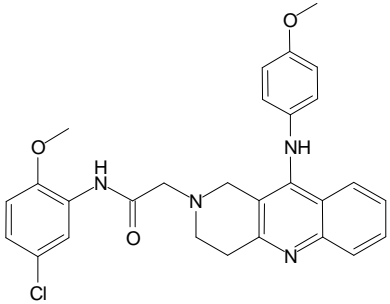
N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
8		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
9		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
10		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida
11		2-{10-[(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida



N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
12		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
13		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
14		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
15		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(ciclohexilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
16		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida
17		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida
18		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(dietilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
19		2-{10-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
20		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]-naftiridin-2-il]-acetamida
21		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-3-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]-naftiridin-2-il]-acetamida
22		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-(10-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
23		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]-naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
24		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(4-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]-naftiridin-2-il]-acetamida

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 Para evitar dudas, cuando la denominación química y la estructura química de los compuestos presentados anteriormente no coincidan por error, la estructura química se considera la definición inequívoca del compuesto.

Todos los compuestos revelados arriba de forma genérica o explícita, incluidos los subconjuntos/formas de realización preferidos de la fórmula (I) y los compuestos del 1 al 24 revelados en este documento, se denominan en lo sucesivo compuestos de la (presente) invención o compuestos según la invención.

10 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, en particular los compuestos según la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, en particular, para compuestos orgánicos.

Siempre y cuando no se indique lo contrario en la descripción o en las reivindicaciones, las expresiones que se dan para explicar los compuestos de la invención mencionados anteriormente siempre tienen los siguientes significados:

15 La expresión "no sustituido" significa que el resto correspondiente, el grupo correspondiente o la parte de la molécula correspondiente no presenta sustituyentes.

La expresión "sustituido" significa que el resto correspondiente, el grupo correspondiente o la parte de la molécula correspondiente presenta uno o varios sustituyentes. Si un resto presenta varios sustituyentes, y se indica una selección de distintos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean iguales entre ellos.

20 Para el propósito de esta invención, las expresiones "alquilo" o "A" así como otros grupos con el prefijo "alc"/"alq" se refieren a restos de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o lineales y presentan preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y alquinilos C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>. Los alquenilos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinilos al menos un enlace triple C-C. Los alquinilos, además pueden presentar también al menos un enlace doble C-C. Restos alquilo adecuados son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo. Se prefieren en especial alquilos C<sub>1-4</sub>. Un resto alquilo C<sub>1-4</sub> es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo.

35 Para el propósito de esta invención, la expresión "alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>)" se refiere a restos de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o lineales y que presentan de 9 a 30 átomos de C, es decir, alcanilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>, alquenilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub> y alquinilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>. Los alquenilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub> presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub> al menos un enlace triple C-C. Los alquinilos C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>, además, pueden presentar también al

menos un enlace doble C-C. Restos alquilo (C<sub>9</sub>-C<sub>30</sub>) adecuados son, por ejemplo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosanilo, cis-13-docosenilo (erucilo), trans-13-docosenilo (brasililo), cis-15-tetracosenilo (nervonilo) y trans-15-tetracosenilo.

5 Para el propósito de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "Cyc" se refiere a grupos/restos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados, de 1 a 3 anillos, que presentan de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12, en particular de 3 a 8. El resto cicloalquilo también puede formar parte de un sistema bi- o policíclico en el que el resto cicloalquilo está condensado mediante (un) eslabón(es) deseado(s) y posible(s) cualquiera con un resto arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento. El enlace a los compuestos de la fórmula general puede realizarse a través de cualquiera de los eslabones posibles del resto cicloalquilo. Restos cicloalquilo adecuados son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. En especial se prefieren cicloalquilos C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> y cicloalquilos C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>. En el caso de un resto cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> se trata, por ejemplo, de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

15 Para el propósito de esta invención, la expresión "heterociclilo" se refiere a un sistema mono- o policíclico de 3 a 20 átomos de anillo, preferentemente de 5 o 6 a 14, que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en particular, nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que son iguales o distintos. El sistema cíclico puede estar saturado o insaturado una o varias veces, no obstante, puede ser no aromático. En el caso de un sistema cíclico que consta al menos de dos anillos, los anillos pueden estar unidos anelados, en espiro o de otra forma. Este tipo de restos "heterociclilo" pueden estar enlazados a través de un eslabón cualquiera. La expresión "heterociclilo" comprende también sistemas en los que el heterociclo forma parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como es el caso cuando el heterociclo está condensado a través de un eslabón posible y deseado cualquiera del resto heterociclilo con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se define en este documento. El enlace a los compuestos de la fórmula general puede realizarse a través de cualquiera de los eslabones posibles del resto heterociclilo. Restos "heterociclilos" adecuados son, por ejemplo, pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo, 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

30 Para el propósito de esta invención, la expresión "arilo" se refiere a un sistema de hidrocarburo aromático mono- o policíclico de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 14, en especial de 6 a 10. La expresión "arilo" comprende también sistemas en los que el ciclo aromático forma parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como es el caso cuando el ciclo aromático está condensado a través de un eslabón posible y deseado cualquiera del resto arilo con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se define en este documento. El enlace a los compuestos de la fórmula general puede realizarse a través de cualquiera de los eslabones posibles del resto arilo. Restos "arilo" adecuados son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, así como indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. En particular se prefiere el arilo fenilo.

40 Preferentemente Ar representa fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, más preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 2,5-dimetil-4-clorofenilo, naftilo o bifenilo.

Además, Ar representa preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces con Hal, A y/o (CRR)<sub>q</sub>OR fenilo, indanilo, naftilo o bifenilo sustituido.

55 Para el propósito de esta invención, la expresión "heteroarilo" se refiere a un resto de hidrocarburo aromático mono- o policíclico de 3 a 15 eslabones, preferentemente de 5 a 14, en especial 5, 6 o 7, que contiene al menos 1 heteroátomo, dado el caso también 2, 3, 4 o 5, preferentemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, siendo los heteroátomos iguales o distintos. El número de átomos de nitrógeno es preferentemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomo de oxígeno y azufre independientemente 0 o 1. La expresión "heteroarilo" comprende también sistemas en los que el ciclo aromático forma parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como es el caso cuando el ciclo aromático está condensado a través de un eslabón posible y deseado cualquiera del resto

heteroarilo con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" como se define en este documento. El enlace a los compuestos de la fórmula general puede realizarse a través de cualquiera de los eslabones posibles del resto heteroarilo. Restos "heteroarilo" adecuados son, por ejemplo, acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo, triazolilo.

Het representa, sin tener en cuenta sustituciones adicionales, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar hidratados parcial o completamente. Sin tener en cuenta sustituciones adicionales, Het también puede representar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferentemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferentemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

Además, Het representa preferentemente un heterociclo de un anillo saturado, insaturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A, Ar, (CRR)<sub>q</sub>Het y/o (CRR)<sub>q</sub>OR.

En especial, se prefiere completamente que Het sea piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A, Ar, (CRR)<sub>q</sub>Het y/o (CRR)<sub>q</sub>OR.

Para el propósito de la presente invención las expresiones "alquilcicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilheterociclilo", "heterociclilalquilo", "alquilarilo", "arilalquilo", "alquilheteroarilo" y "heteroarilalquilo" indican que el alquilo, el cicloalquilo, el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo cada uno como se definen en este documento y el cicloalquilo, el heterociclilo, el resto arilo y heteroarilo están enlazados a los compuestos de la fórmula general a través de un resto alquilo, preferentemente un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en especial un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Para el propósito de esta invención, la expresión "alquiloxi" o "alcoxi" se refiere a un resto alquilo, de acuerdo con la definición indicada anteriormente, que está enlazado a un átomo de oxígeno. El enlace con los compuestos de la fórmula general se realiza a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi, isopropoxi. Se prefiere que el "alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" tenga el número de átomos de carbono indicado.

Para el propósito de esta invención, la expresión "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" se refiere a un resto cicloalquilo de acuerdo con la definición arriba indicada que está enlazado a un átomo de oxígeno. El enlace con los compuestos de la fórmula general se realiza a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi. Se prefiere que el "cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>" tenga el número de átomos de carbono indicado.

Para el propósito de esta invención, la expresión "heterocicliloxi" se refiere a un resto heterociclilo, de acuerdo con la definición indicada anteriormente, que está enlazado a un átomo de oxígeno. El enlace con los compuestos de la fórmula general se realiza a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi.

- 5 Para el propósito de esta invención, la expresión "ariloxi" se refiere a un resto arilo, de acuerdo con la definición indicada anteriormente, que está enlazado a un átomo de oxígeno. El enlace con los compuestos de la fórmula general se realiza a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi, indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

- 10 Para el propósito de esta invención, la expresión "heteroariloxi" se refiere a un resto heteroarilo, de acuerdo con la definición indicada anteriormente, que está enlazado a un átomo de oxígeno. El enlace con los compuestos de la fórmula general se realiza a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi, tiazoliloxi.

Para el propósito de esta invención, la expresión "carbonilo" o "parte carbonilo" se refiere a un grupo  $-C(O)-$ .

- 15 Para el propósito de esta invención, la expresión "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-C(O)-", siendo el alquilo como se define en este documento.

Para el propósito de esta invención, la expresión "alcoxicarbonilo" o "alquiloxicarbonilo" se refiere a un grupo "alquil-O-C(O)-", siendo el alquilo como se define en este documento.

Para el propósito de esta invención, la expresión "alcoxialquilo" se refiere a un grupo "alquil-O-alquilo", siendo el alquilo como se define en este documento.

- 20 Para el propósito de esta invención, la expresión "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento, el cual contiene al menos un átomo de carbono sustituido con al menos un halógeno como se define en este documento.

- 25 Para el propósito de esta invención, la expresión "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituido con halógeno" o "Hal" se refiere a uno o, dado el caso, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las denominaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren a dos, tres o cuatro sustituyentes, pudiéndose seleccionar cada sustituyente independientemente del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente "halógeno" representa un átomo de flúor, cloro o bromo. El flúor se prefiere en particular cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p.ej.,  $CF_3$  y  $CF_3O$ ).

La expresión "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo OH.

- 30 Para el propósito de esta invención, la expresión "composición", por ejemplo, en composición farmacéutica, debería incluir un producto que contiene el o los ingrediente(s) activo(s) y el o los componente(s) inerte(s) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulta directa o indirectamente de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera de dos o más de los componentes o de la disociación de uno o varios de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o varios de los componentes. Por consiguiente,
- 35 las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición que se elabora a través de la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente compatible.

Las expresiones "administración de" y "administrar un" compuesto se deben entender de forma que un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención se ponen a disposición de las necesidades individuales.

- 40 Así, como se utiliza en este documento, la expresión "cantidad activa" significa una cantidad cualquiera de un medicamento o de un agente farmacéutico que provoque aquella respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano que pretenda, por ejemplo, el investigador o el médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad cualquiera que, comparado con un sujeto análogo que no haya tomado esta cantidad, da lugar a un tratamiento mejorado, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o a una disminución del avance de una enfermedad o trastorno. La expresión abarca también en su alcance aquellas cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) significan también sus derivados de uso farmacéutico, formas ópticamente activas (estereoisómeros), tautómeros, polimorfos, enantiómeros, racematos, diastereómeros, así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Los

solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o dihidratos o los alcoholatos. Se entenderá por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, así como los compuestos llamados profármacos.

5 También es objetivo de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera especialmente preferente se trata, en este caso, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

10 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención se tienen en cuenta, o bien en forma de mezcla o bien en forma pura o esencialmente pura. Los compuestos de la invención pueden presentar centros asimétricos en todos los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden encontrarse en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden presentar cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

15 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que presentan uno o varios centros de quiralidad y los que se presentan como racematos o mezclas de diastereómeros, se pueden fraccionar en sus isómeros ópticamente puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros, por medio de métodos ya conocidos. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante recristalización con un disolvente, en caso necesario, ópticamente activo o con el uso de una columna o base ópticamente activa o mediante derivatización con un reactivo ópticamente activo como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del resto.

20 Los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z "puros" o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

Dado el caso, los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de los tautómeros, como los tautómeros ceto-enólicos.

25 También es posible que los compuestos de la invención se presenten en forma de cualquiera de los profármacos deseados como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, no liberándose en este caso la forma biológica y realmente activa hasta que se metaboliza. Todos los compuestos que pueden transformarse in vivo de forma que proporcionen el medicamento bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) son un profármaco dentro del alcance y el concepto de la invención.

En la técnica se conocen bien distintas formas de profármacos y se describen, por ejemplo, en:

- (i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;
- 30 (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; y
- (iii) Bundgaard H, capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Estas referencias bibliográficas se recogen en este documento como referencia.

35 Además, también se sabe que en el cuerpo las sustancias químicas se transforman en metabolitos que, dado el caso, también pueden dar lugar al efecto biológico deseado, en algunas circunstancias incluso de forma marcada.

Todos los compuestos biológicamente activos que se obtienen in vivo a través del metabolismo a partir de cualquiera de los compuestos de la invención son metabolitos dentro del alcance y el concepto de la invención.

40 Si los compuestos de la invención presentan un grupo suficientemente básico, como por ejemplo una amina secundaria o terciaria, pueden transformarse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente compatibles de los compuestos de la invención se forman preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido paratartárico, ácido málico, ácido pamoico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales formadas son, entre otras, hidrocloruros, cloruros, hidrobromuros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metansulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, pamoatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las



sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, un múltiplo entero o no entero de uno.

5 Si los compuestos de la invención contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, pueden transformarse en sus bases de uso fisiológico con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, amoniaco, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y bases orgánicas adecuadas son, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, un múltiplo entero o no entero de uno.

10 También es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en particular, hidratos que, por ejemplo, pueden obtenerse mediante cristalización en un disolvente o en una solución acuosa. También pueden fijarse una, dos, tres o un número cualquiera de moléculas de solvato o agua en los compuestos de la invención de modo que formen solvatos e hidratos.

Con la expresión "solvato" se denomina un hidrato, un alcoholato u otro solvato de la cristalización.

15 Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en distintos estados de ordenación que se denominan formas polimorfas o modificaciones. Las distintas modificaciones de una sustancia polimorfa pueden presentar grandes diferencias en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden encontrarse en distintas formas polimorfas y determinadas modificaciones pueden ser, además, metaestables. Todas estas formas polimorfas de los compuestos se deben considerar parte de la invención.

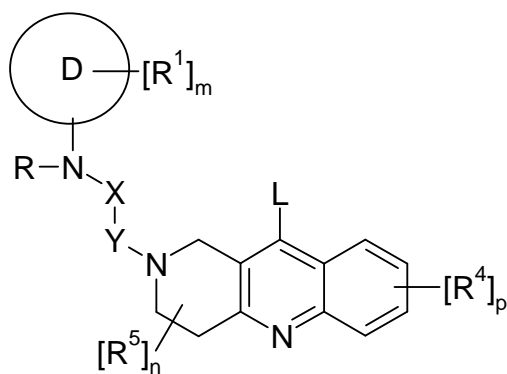
20 Los compuestos de la invención destacan sorprendentemente por una inhibición considerable y/o selectiva de la autotaxina.

A causa de su inhibición enzimática sorprendentemente considerable y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis más pequeñas en comparación con otros inhibidores menos eficaces o selectivos del estado de la técnica y, sin embargo, al mismo tiempo conseguir unos efectos biológicos deseados iguales o incluso mejores. Además, una reducción de la dosis de este tipo puede dar lugar de un modo ventajoso a menos efectos médicos no deseados, o incluso ninguno. Asimismo, la elevada selectividad de la inhibición de los compuestos de la invención per se puede manifestarse en una reducción de los efectos secundarios, independientemente de la dosis utilizada.

30 Como inhibidores de la autotaxina, los compuestos de la invención poseen en general una constante de inhibición  $IC_{50}$  inferior a aproximadamente 30  $\mu M$  y preferentemente inferior a aproximadamente 10  $\mu M$ .

Para el propósito de la presente invención, la expresión "inhibir, inhibición y/o desaceleración" se debe referir a lo siguiente: "inhibir, inhibición y/o desaceleración parcial o completa". A este respecto, se encuentra dentro del conocimiento técnico del especialista corriente medir y determinar esta forma de inhibición y/o este tipo de desaceleración con los métodos de medida y determinación comunes. Por consiguiente, inhibir, inhibición y/o desaceleración parcial pueden medirse y determinarse, por ejemplo, en relación con inhibir, inhibición y/o desaceleración completa.

El objetivo de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto mediante la puesta a disposición de un procedimiento para la elaboración de un compuesto de la invención, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)

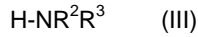


(II)

40

en el que D, X, Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los significados indicados que se definen en este documento y L es un halógeno, tosilato, mesilato o triflato,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

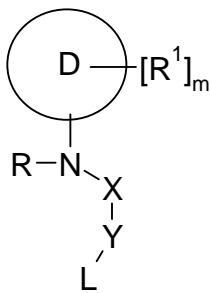


5 en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen los significados indicados que se definen en este documento,

y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) como se define en este documento se transforma en una de sus sales,

o bien

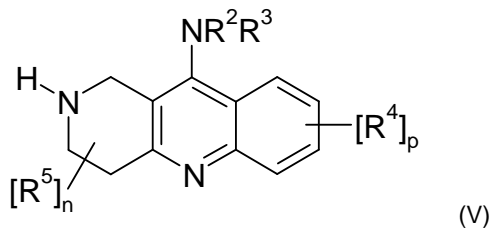
caracterizado porque un compuesto de fórmula (IV)



10

en el que D, X, Y, R, R<sup>1</sup> y m tienen los significados indicados que se definen en este documento y L representa un halógeno, tosilato, mesilato, triflato o un grupo OH libre o modificado apto para la reacción, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi),

15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V)

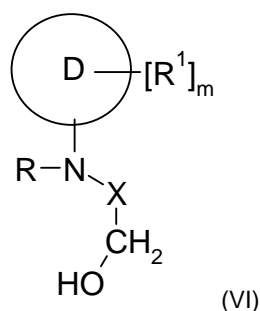


en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n y p tienen los significados indicados que se definen en este documento,

y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) como se define en este documento se transforma en una de sus sales,

20 o bien

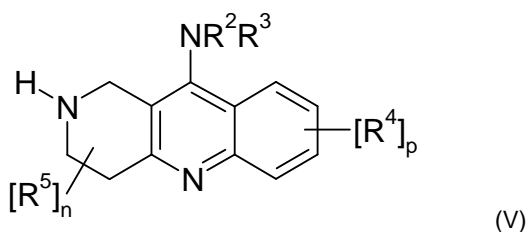
caracterizado porque un compuesto de fórmula (VI)



en el que D, X, R, R<sup>1</sup> y m tienen los significados indicados que se definen en este documento,

en primer lugar se transforma con un agente de carbonilación, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, urea y dialquilarbonato, preferentemente 1,1'-carbonildiimidazol,

- 5 y entonces reacciona con un compuesto de fórmula (V)



en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n y p tienen los significados indicados que se definen en este documento,

y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) como se define en este documento se transforma en una de sus sales.

- 10 Un grupo OH modificado apto para la reacción, como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi): este tipo de restos para la activación del grupo carboxi en reacciones de acilación típicas se describen en la literatura (p. ej., en obras básicas como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).
- 15 Resulta conveniente formar in situ los ésteres activados, por ejemplo mediante adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

Todos los productos de partida se someten a cromatografía estándar con el uso de mezclas de disolventes con metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo.

En los ejemplos y en la siguiente descripción general de los compuestos preferidos también se encuentra una descripción con todo detalle de los métodos de elaboración.

- 20 Una sal fisiológicamente compatible de un compuesto de la invención también puede obtenerse a través del aislamiento y/o tratamiento del compuesto de la invención obtenido de acuerdo con la transformación descrita con un ácido o una base.

- 25 Los compuestos de la invención y también las materias primas para su elaboración se preparan de acuerdo con los procedimientos como se describen en los ejemplos, o de acuerdo con procedimientos ya conocidos como se describen en la literatura (p.ej., en obras básicas como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reaktionen, John Wiley & Sons, Inc., New York) y, concretamente, en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para las transformaciones mencionadas. En este caso pueden emplearse también variantes ya conocidas, que no han sido citadas con mayor detalle en este documento.

- 30 Si así se desea, las materias primas para el procedimiento reivindicado también pueden elaborarse in situ, de forma que no sea necesario aislarlas de la mezcla de la reacción, sino que, en lugar de eso, puedan continuar transformándose inmediatamente para obtener los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la transformación en etapas.

Preferentemente la transformación de los compuestos se realiza en presencia de un disolvente adecuado que, preferentemente, es inerte en las correspondientes condiciones de reacción. Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, 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; éteres, como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico de etilenglicol o éter monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidina (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos de nitrógeno, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados o mezclas con agua. En general se prefieren disolventes polares. Disolventes polares adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o sus mezclas. En especial se prefieren las amidas, en particular la dimetilformamida (DMF).

Como se ha indicado anteriormente, la temperatura de reacción se encuentra, según la etapa de reacción y las condiciones utilizadas, entre aproximadamente -100 °C y 300 °C.

En general, los tiempos de reacción se encuentran, según la reactividad del compuesto correspondiente y las condiciones de reacción correspondientes, en el intervalo entre algunos minutos y varios días. Los tiempos de reacción adecuados pueden determinarse fácilmente mediante procedimientos conocidos por el especialista, por ejemplo, mediante el control de la reacción. A partir de las temperaturas de reacción indicadas arriba, en general, los tiempos de reacción adecuados se encuentran en el intervalo entre 10 min y 48 h.

Los compuestos de partida de las fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI) normalmente son conocidos. Sin embargo, si son nuevos, se pueden elaborar según métodos ya conocidos. En general, los eductos también son comerciales.

Con el uso de un ácido, por ejemplo mediante la transformación de la cantidad equivalente de la base y el ácido en un disolvente preferentemente inerte, como etanol, seguido de evaporación, una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido correspondiente. Los ácidos adecuados para esta reacción son en particular aquellos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. Por consiguiente, se pueden utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido nítrico, ácidos halogenhídricos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además de ácidos orgánicos, en particular, ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantancarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido pamoico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexancarboxílico, glucosa-1-fosfato, ácidos naftalinmono- y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

Las sales de ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo los picratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otra parte, con el uso de bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico) los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en particular sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o bien en las correspondientes sales de amonio. Sales adecuadas son, además, sales de amonio sustituidas, por ejemplo las sales de dimetil-, dietil- y diisopropilamonio, sales de monoetanol-, dietanol- y diisopropanolamonio, sales de ciclohexil- y dicitlohexilamonio, sales de dibencil-etilendiamonio, además de, por ejemplo, sales con arginina o lisina.

En caso necesario, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse a partir de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, mientras no exista ningún otro grupo ácido en la molécula. En el caso de aquellos compuestos de la invención que presentan grupos ácido libres, la formación de la sal también puede realizarse mediante tratamiento con bases. Bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Todas las etapas de reacción descritas en este documento pueden estar seguidas de uno o varios métodos de tratamiento y/o aislamiento. Los métodos adecuados de este tipo son conocidos por el especialista, por ejemplo a partir de obras de referencia como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Ejemplos de este tipo de métodos son, por ejemplo, evaporación de un disolvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, métodos de extracción, métodos de lavado, métodos de descomposición,

métodos de filtración, cromatografía, cromatografía HPLC y métodos de secado, en particular métodos de secado al vacío y/o a temperaturas elevadas, sin estar limitados a estos.

5 El objetivo de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto mediante la puesta a disposición de un medicamento que contiene al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso necesario, excipientes y/o coadyuvantes.

10 El objetivo de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto mediante la puesta a disposición de un medicamento que contiene al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fisiológicas y/o patofisiológicas en las que interviene la inhibición, la regulación y/o la modulación de la fosfodiesterasa o lisofosfolipasa autotaxina. El presente documento comprende un uso correspondiente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

15 El objetivo de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto mediante la puesta a disposición de un medicamento que contiene al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de cáncer, tumores, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcoma, carcinomas, enfermedades hiperproliferativas, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores que parten del cerebro y/o del sistema nervioso y/o de las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores de hígado, tumores de cabeza, tumores de garganta, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, cáncer de timo, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma bronquial, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer de intestino, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovarios, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de cuerpo uterino, carcinomas endometriales, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del tracto urogenital, cáncer de vejiga, 20 cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinomas escamosos, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemias monocíticas, leucemias crónicas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfáticas crónicas, leucemias agudas, leucemias mieloides agudas, leucemias linfáticas agudas, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedades oculares, uveítis, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal crónica (IBD, del inglés Inflammatory Bowel Disease), artritis, osteoporosis, osteoartritis, gota, urartritis, espondilitis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis, enfermedades neurodegenerativas, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, hepatitis autoinmune, síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune tipo I (APECED, por sus siglas en inglés), penfigoide ampolloso, gastritis crónica, 30 síndrome de Churg-Strauss, colitis ulcerosa, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, dermatitis herpetiforme de Dühring, epidermólisis ampollosa adquirida, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, liquen escleroso, dermatosis IgA lineal, lupus eritematoso, poliangeítis microscópica, síndrome de Behçet, enfermedad de Basedow, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, PANDAS (del inglés Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections), enfermedad inflamatoria pélvica (PID, del inglés pelvic inflammatory disease), pénfigo foliáceo, pénfigo seborreico, pénfigo vulgar, policondritis, polimiositis, fiebre reumática, artritis reumatoide, síndrome SAPHO, sarcoidosis (enfermedad de Boeck), síndrome de Sjögren, esclerodermia, síndrome de la persona rígida, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico, vasculitis alérgica, vitíligo, granulomatosis de Wegener y/o celiacía. Debe estar incluido un uso correspondiente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

45 Los compuestos de la invención pueden utilizarse junto con uno o varios principios activos (componentes, medicamentos) adicionales en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de enfermedades o males para los que sirven los compuestos de la invención o las otras sustancias. Normalmente, la combinación del medicamento es más segura o más eficaz que el correspondiente medicamento solo, o la combinación es más segura o más eficaz de lo que cabría esperar en base a las propiedades aditivas de los medicamentos individuales. Este tipo de medicamento adicional o medicamentos adicionales pueden administrarse por una vía y en una cantidad como se utilizan normalmente de forma simultánea o sucesiva con un compuesto de la invención. Si un compuesto de la invención se utiliza simultáneamente con uno o varios medicamentos adicionales, tiene preferencia un producto de combinación que contiene (un) medicamento(s) adicional(es) de este tipo y el

5 compuesto de la invención. Sin embargo, el tratamiento combinado también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o varios medicamentos adicionales se administran de acuerdo con horarios distintos que se solapan el uno con el otro. Se tiene en cuenta que, en el uso en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención o el principio activo adicional o ambos se pueden emplear de una forma eficaz en dosis más bajas que cuando se utiliza cada uno solo. Por eso, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden aquellas que, además de un compuesto de la invención, contienen uno o varios principios activos adicionales.

10 Entre los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse junto con un compuesto de la invención y que pueden administrarse o bien por separado o bien en la misma composición farmacéutica figuran las clases de compuestos y los compuestos específicos que se presentan en la tabla 1, sin estar limitados a los mismos:

<b>Tabla 1</b>		
Agentes de alquilación	Ciclofosamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalán	Estramustina fosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (AeternaZentaris)
	Carboxíftalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina

ES 2 562 183 T3

	2-Clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluorodesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharrna)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitudina (Taiho )
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecán (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecán mesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecán (Sigma-Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecán (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecán	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharrna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Análogos de la rebecamicina (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharrna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales - Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Amonafida
	Doxorubicina (adriamicina)	Azonafida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Bleomicina sulfato (Blenoxan)
	Terarubicina	Bleomicina ácido
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B

ES 2 562 183 T3

	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Profármacos de CA-4 (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	



ES 2 562 183 T3

Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albúmina + 32P (Isotope Solutions)	O6-Bencilguanina (Paligent)
	Timectacina (NewBiotics)	
	Edotreotida (Novartis)	
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	Lonafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar trihidrocloruro (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	Biricodar dicitrato (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	Depsipéptido (Fujisawa)
	MS-275 (Schering AG)	

ES 2 562 183 T3

Inhibidores de la metaloproteinasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Maltolato de galio (Titan)	Tezacitabina (Aventis)
	Triapin (Vion)	Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del FNT-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentán (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)	Alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferón	Tratamiento de dexosomas (Anosys)
	Oncophage (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	GMK (Progenics)	JSF-154 (Tragen)
	Vacuna del adenocarcinoma (Biomira)	Vacuna del cáncer (Intercell)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Norelin (Biostar)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	BLP-25 (Biomira)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	MGV (Progenics)
	Vacuna Synchrovax (CTL Immuno)	$\beta$ -Alethin (Dovetail)
	Vacuna del melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)
	Vacuna del p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona

ES 2 562 183 T3

	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Dienestrol	Leuprolida
	Hidroxiprogesterona caproato	Goserelina
	Medroxiprogesterona	Leuporelina
	Testosterona	Centrorelix
	Testosterona propionato	Bicalutamida
	Fluoximesterona	Flutamida
	Metiltestosterona	Octreotida
	Dietilestilbestrol	Nilutamida
	Megestrol	Mitotano
	Tamoxifeno	P-04 (Novogen)
	Toremofina	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina(Light Sciences)	Pd-bacteriofeoforbida (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Texafirina de lutecio (Pharmacyclics)
	Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)

ES 2 562 183 T3

	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Agentes variados	SR-27897 (inhibidor de la CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de la PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de la CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis del ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de la COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de la COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de la CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inhibidor del NF-kappaB, Encore)
	GCS-IOO (antagonista de la gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor del NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de la gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de la ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (antagonista de la histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (agonista del receptor H2 de la histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de la p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de la IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (inhibidor de la PPT, PharmaMar)
	Cilengitida (antagonista de la integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpos de CD20, Genentech)
	SR-31747 (antagonista de la IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpos de CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (amplificador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo)
	CP-461 (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de la uridina, Wellstat)
		SN-4071 (agente contra sarcomas,

	AG-2037 (inhibidor de la GART, Pfizer)	Signature BioScience)
	WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
	Bortezomib (inhibidor del proteasoma, Millennium)	Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (inhibidor de la PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (estimulante de la PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

5 En una forma de realización preferida, un compuesto de la invención se administra junto con uno o varios antitumorales conocidos, como los siguientes: moduladores del receptor de los estrógenos, moduladores del receptor de los andrógenos, moduladores del receptor de los retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la VIH proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la angiogénesis.

Los compuestos de la invención son apropiados, en particular, para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el especialista (véase la publicación WO 00/61186).

10 La expresión "moduladores del receptor de los estrógenos" en el transcurso de la presente invención se refiere a compuestos que perturben o inhiban el enlace de los estrógenos sobre el receptor de los estrógenos y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de los estrógenos pertenecen, por ejemplo, el tamoxifeno, el raloxifeno, el idoxifeno, el LY353381, el LY 117081, el toremifeno, el fulvestranto, el propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilo, la 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y el SH646, lo cual no  
15 representa ningún tipo de limitación.

La expresión "moduladores del receptor de los andrógenos" en el transcurso de la presente invención se refiere a compuestos que perturben o inhiban el enlace de los andrógenos sobre el receptor de los andrógenos y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A los moduladores del receptor de los andrógenos pertenecen, por ejemplo, la finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, la nilutamida, la flutamida, la bicalutamida, el liarozol y el acetato de abiraterona, lo cual no representa ningún tipo de limitación.  
20

La expresión "moduladores del receptor de los retinoides" en el transcurso de la presente invención se refiere a compuestos que perturben o inhiban el enlace de los retinoides sobre el receptor de los retinoides y, concretamente, independientemente del modo en que esto se produzca. A tales moduladores del receptor de los retinoides pertenecen, por ejemplo, el bexaroteno, la tretinoína, el ácido 13-cis-retinoico, el ácido 9-cis-retinoico, la alfa-difluorometilornitina, el ILX23-7553, la trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y la N-4-carboxifenilretinamida, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

La expresión "citotóxicos" en el transcurso de la presente invención se refiere a compuestos que conducen, en primer lugar, mediante acción directa sobre la(s) función(es) celular(es) a la muerte celular o que inhiben o que perturban la miosis celular, como los agentes de alquilación, los factores de la necrosis tumoral, los agentes intercalantes, los inhibidores de la microtubulina y los inhibidores de la topoisomerasa. A los citotóxicos pertenecen, por ejemplo, la tirapazimina, el sertenef, la cachectina, la ifosfamida, la tasonermina, la lonidamina, el carboplatino, la alretamina, la prednimustina, la dibromodulcita, la ranimustina, la fotemustina, el nedaplatino, el oxaliplatino, la temozolomida, el heptaplatino, la estramustina, el tosilato de improsulfano, la trofosfamida, la nimustina, el cloruro de dibrospidio, el pumitepa, el lobaplatino, el satraplatino, la profiromicina, el cisplatino, el irofulveno, la dexifosfamida, el cis-aminodicloro(2-metilpiridin)platino, la bencilguanina, la glufosfamida, el GPX100, el tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamino)-mu-[diamino-platino(II)]bis-[diamino(cloro)platino(II)], la diarizidinilespermina, el trióxido de arsénio, la 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, la zorubicina, la idarubicina, la daunorubicina, el bisantreno, la mitoxantrona, la pirarubicina, el pinafido, la valrubicina, la amrubicina, el antineoplastón, la 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, la annamicina, la galarubicina, el elinafido, el MEN10755 y la 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase la publicación WO 00/50032), lo cual no representa ningún tipo de limitación.

A los inhibidores de la microtubulina pertenecen, por ejemplo, el paclitaxel, el sulfato de vindesina, la 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, el docetaxol, la rizoxina, la dolastatina, el isetionato de mivobulina, la auristatina, la cematodina, el RPR109881, el BMS184476, la vinflunina, la criptoficina, la 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, la anhidrovinblastina, la N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-t-butilamida, el TDX258 y el BMS188797, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

A los inhibidores de la topoisomerasa pertenecen, por ejemplo, el topotecán, la hicaptamina, el irinotecán, el rubitecán, la 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidencartreusina, la 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, la 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, el lurtotecán, la 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, el BNP1350, el BNPI1100, el BN80915, el BN80942, el fosfato de etopósido, el tenipósido, el sobuzoxano, el 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, el GL331, la N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-piridol[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, la asulacrina, la (5 $\alpha$ ,5 $\alpha\beta$ ,8 $\alpha\alpha$ ,9 $\beta$ )-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, el 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, la 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, la 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]-acridin-6-ona, la N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-imetil]formamida, la N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, la 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y la dimesna, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

A los "agentes antiproliferativos" pertenecen, por ejemplo, los oligonucleótidos ADN y ARN antisentido tales como el G3139, el ODN698, el RVASKRAS, el GEM231 y el INX3001, así como los antimetabolitos tales como la enocitabina, el carmofur, el tegafur, la pentostatina, la doxifluridina, el trimetrexato, la fludarabina, la capecitabina, la galocitabina, el ocfosfato de citarabina, el hidrato de sodio de la fosteabina, el raltitrexed, el paltitrexid, el emitefur, la tiazofurina, la decitabina, el nolatrexed, el pemetrexed, la nelzarabina, la 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, la 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, la N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, la N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, la aplidina, la ecteinascidina, la troxacitabina, el ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, la aminopterina, el 5-fluorouracilo, la alanosina, el acetato de 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, la swainsonina, el lometrexol, el dexrazoxano, la metioninasa, la 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y la 3-aminopiridin-2-carboxaldehídoosemicarbazona, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

Los "agentes antiproliferativos" incluyen también anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento que no se han especificado entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como el p53.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento según los aspectos y las formas de realización preferidas precedentes, comprendiendo tal medicamento al menos una sustancia (medicamento, componente) farmacológicamente activa adicional.

En una forma de realización preferida la sustancia farmacológicamente activa adicional se trata de una sustancia como se describe en este documento.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento de acuerdo con los aspectos y formas de realización precedentes, administrándose el medicamento antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una forma de realización preferida, la sustancia farmacológicamente activa adicional se trata de una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

10 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo compuesto por excipientes y coadyuvantes fisiológicamente compatibles y/o una sustancia farmacológicamente activa adicional aparte de los compuestos de la invención.

15 En otro aspecto de la invención, se revela una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos una sustancia fisiológicamente activa adicional aparte de los compuestos de la invención como se describn en este documento y un excipiente y/o coadyuvante fisiológicamente compatible.

20 Otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para la elaboración de las composiciones farmacéuticas caracterizado porque uno o varios compuestos según la invención y uno o varios compuestos seleccionados del grupo compuesto por extensores, coadyuvantes, aditivos, diluyentes, excipientes y sustancias farmacológicamente activas, aparte de los compuestos de la invención, sólidos, líquidos o semilíquidos se convierten en una forma de administración adecuada.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional aparte de los compuestos de la invención.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de cualquier forma mediante la cual se consiga el propósito deseado. Por ejemplo, la administración puede efectuarse por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Como alternativa o al mismo tiempo, la administración puede efectuarse por vía oral. La dosis administrada depende de la edad, el estado de salud y el peso del destinatario, la clase de un eventual tratamiento simultáneo, la frecuencia del tratamiento y la clase de efecto deseado. Se prefiere una administración parenteral. Se prefiere especialmente una administración oral.

35 A las formas de administración adecuadas pertenecen, sin estar limitadas a las mismas, cápsulas, comprimidos, pellets, grageas, sustancias semisólidas, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhalados, inyecciones, cataplasmas, geles, bandas, colirios, disoluciones, jarabes, aerosoles, suspensiones, emulsiones que puede elaborarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo como se describen a continuación:

Comprimidos: Mezclar el principio/los principios activo(s) y los coadyuvantes, comprimir la mezcla para formar comprimidos (compresión directa), si es necesario, granular una parte de la mezcla antes de comprimir.

40 Cápsulas: Mezclar el principio/los principios activo(s) y los coadyuvantes para formar un polvo fluido, si en necesario, granular el polvo, llenar las cápsulas abiertas con los polvos/granulados, cerrar las cápsulas.

Sustancias semisólidas (pomadas, geles, cremas): Diluir/dispersar el principio/los principios activo(s) en un excipiente acuoso o grasa; a continuación mezclar la fase acuosa/grasa con la correspondiente fase grasa/acuosa, homogeneizar (solo cremas).

45 Supositorios (rectal y vaginal): Diluir/dispersar el principio/los principios activo(s) en un material excipiente licuado mediante calor (rectal: normalmente el excipiente es una cera; vaginal: normalmente el excipiente es una solución calentada de un gelificante), fundir la mezcla en moldes de supositorios, solidificar y retirar los supositorios de los moldes.

Aerosoles: Diluir/dispersar el principio/los principios activo(s) en un gas propulsor, envasar la mezcla en un pulverizador.

En general, las vías no químicas para la elaboración de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden etapas de proceso con medios mecánicos adecuados conocidos en el estado de la técnica que convierten uno o varios compuestos de la invención en una forma de administración adecuada para la administración a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo. Por lo general, la transformación de uno o  
 5 varios compuestos de la invención en una forma de administración de este tipo comprende la adición de uno o varios compuestos seleccionados del grupo compuesto por excipientes, extensores, coadyuvantes y principios activos farmacéuticos aparte de los compuestos de la invención. Etapas de proceso adecuadas son, sin estar limitadas a las mismas, combinar, moler, mezclar, granular, diluir, dispersar, homogeneizar, fundir y/o comprimir los correspondientes componentes activos y no activos. Los medios mecánicos para la realización de las etapas de  
 10 proceso mencionadas se conocen en el estado de la técnica, por ejemplo, a partir de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª edición. Con esto, los principios activos son preferentemente al menos un compuesto de la invención y uno o varios compuestos adicionales aparte de los compuestos de la invención que presentan propiedades farmacéuticas valiosas, preferentemente aquellos principios activos farmacéuticos aparte de los compuestos de la invención que se revelan en este documento.

15 Son especialmente adecuados para la administración oral los comprimidos, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los jugos o las gotas, para la administración rectal los supositorios, para la administración parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleosas o acuosas, así como las suspensiones, las emulsiones o los implantes, y para la administración tópica las pomadas, las cremas o los polvos. Los compuestos de la invención también pueden someterse a liofilización y el producto liofilizado obtenido puede  
 20 emplearse, por ejemplo, para la elaboración de preparaciones inyectables. Las preparaciones mencionadas pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes tensioactivos, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o un gran número de otros principios activos, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Son extensores adecuados sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (p.ej., oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz,  
 25 almidón de patata), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

En caso necesario pueden añadirse dispersantes como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetílico, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato sódico. Los coadyuvantes incluyen, sin limitación, fluidificantes y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sus sales, como el estearato de magnesio o el estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de  
 35 las grageas están provistos de recubrimientos adecuados que, en caso necesario, son resistentes al jugo gástrico. Para este propósito pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos que, en caso necesario, pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de barniz y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Para elaborar recubrimientos resistentes al jugo gástrico o para proporcionar una forma de dosificación con la ventaja de un efecto prolongado, los comprimidos,  
 40 grageas o las píldoras pueden contener un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, teniendo el último la forma de una envoltura alrededor del primero. Ambos componentes pueden estar separados por una capa resistente al jugo gástrico que impida la disgregación en el estómago y permita que el componente interno llegue intacto al duodeno o retrase su liberación. Para este tipo de capas o recubrimientos resistentes al jugo gástrico se pueden utilizar una variedad de materiales, comprendiendo este tipo de materiales un  
 45 gran número de ácidos poliméricos o mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol acetílico, disoluciones de preparaciones adecuadas de celulosa como el ftalato de acetilcelulosa o el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos o los recubrimientos de las grageas pueden estar provistos de colorantes o pigmentos, por ejemplo para la identificación o para caracterizar combinaciones de cajas de compuestos activos.

50 Son vehículos excipientes adecuados las sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral o el uso tópico y que no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono como la lactosa o el almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina. En particular, para la administración enteral se utilizan comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para la administración  
 55 parenteral, soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes; y para la administración tópica, pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden someterse a liofilización y el producto liofilizado obtenido puede emplearse, por ejemplo, para la elaboración de preparaciones inyectables.

Las preparaciones mencionadas pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, como lubricantes, conservantes,  
 60 estabilizadores y/o agentes tensioactivos, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones,



colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. En caso necesario también pueden contener uno o varios compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o varias vitaminas.

5 Otras preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral son, entre otras, cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de granulado que puede mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidón y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, en caso necesario, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o se suspenden preferentemente en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizadores.

10 A las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para la administración oral pertenecen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuados, suspensiones en agua o aceite y emulsiones aromatizadas con aceites alimenticios como el aceite de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco o el aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. A los agentes de suspensión o dispersión para suspensiones pertenecen gomas sintéticas y naturales como el tragacanto, la goma arábica, el alginato, el dextrano, la carboximetilcelulosa sódica, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona o la gelatina.

15 A las formulaciones adecuadas para la administración parenteral pertenecen las soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden administrarse en forma de suspensiones de inyección aceitosas adecuadas. A los disolventes o vehículos lipófilos adecuados pertenecen los aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o los ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo el etiloleato o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, entre las cuales se encuentran, por ejemplo, la carboximetilcelulosa sódica, el sorbitol y/o el dextrano, en caso necesario la suspensión también puede contener estabilizadores.

25 Para la administración en forma de aerosol para inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo esté o bien disuelto o bien en suspensión en un gas propulsor o mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). En este caso, el principio activo se utiliza preferentemente en forma micronizada, pudiendo estar presentes uno o varios disolventes adicionales fisiológicamente compatibles, por ejemplo, el etanol. Las soluciones para inhalar pueden administrarse con la ayuda de inhaladores convencionales.

30 A las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden utilizarse por vía rectal pertenecen, por ejemplo, los supositorios que constan de una combinación de uno o varios compuestos activos con una base de supositorios. Son bases de supositorios adecuadas, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos o los hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina que constan de una combinación de los compuestos activos con una base. A los materiales de base posibles pertenecen, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, los polietilenglicoles o los hidrocarburos parafínicos.

35 Para el uso médico los compuestos de la presente invención se encuentran en forma de sales farmacéuticamente compatibles. Sin embargo, para la elaboración de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente compatibles pueden ser útiles otras sales. A las sales farmacéuticamente compatibles adecuadas de los compuestos de esta invención pertenecen sales de adición de ácido que, por ejemplo, pueden formarse a través de la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente compatible como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Si los compuestos de la invención llevan una parte ácida, a sus sales adecuadas farmacéuticamente compatibles pueden pertenecer además sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

50 Las preparaciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de medicamentos en medicina humana y veterinaria. Como se utiliza en este documento, la expresión "cantidad activa" significa una cantidad cualquiera de un medicamento o de un agente farmacéutico que provoque aquella respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano que pretenda, por ejemplo, el investigador o el médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad cualquiera que, en comparación con un sujeto análogo que no haya tomado esta cantidad, da lugar a un tratamiento mejorado, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o a una disminución del avance de una enfermedad o trastorno. La expresión comprende en su alcance también cantidades que provocan un aumento de las funciones fisiológicas normales. Las cantidades terapéuticamente eficaces de uno o varios compuestos de la invención son conocidas por el especialista o pueden determinarse fácilmente a través de métodos convencionales conocidos por el especialista.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales se administran en general de forma análoga a las preparaciones comerciales. Las dosis adecuadas terapéuticamente eficaces se encuentran habitualmente en el intervalo entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferentemente entre 0,005 mg y 500 mg y en particular entre 0,5 mg y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se sitúa preferiblemente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Para el especialista está claro que las cantidades de dosificación pueden variar según el compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la sensibilidad del sujeto en cuanto a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos poseen un efecto más potente que otros. El especialista puede determinar fácilmente de varios modos las dosificaciones preferidas para un compuesto dado. Una forma preferida consta en medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para el propósito de la presente invención todas las especies de mamíferos se dan como incluidas. En una forma de realización preferida, este tipo de mamíferos se seleccionan del grupo compuesto por "primates, seres humanos, roedores, caballos, bóvidos, cánidos, gatos, animales domesticados, ganado de cría, ganado, animales domésticos, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mulo, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata, ratón". En especial se prefiere que estos mamíferos sean seres humanos. Los modelos animales son interesantes para los ensayos experimentales y ofrecen un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

No obstante, la dosis específica para los pacientes individuales depende de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos utilizados, de la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, de la alimentación, del momento y la vía de administración, de la velocidad de excreción, la clase de administración y la forma de administración que se va a utilizar, la combinación farmacéutica y la gravedad de la enfermedad exacta a la que está destinada la terapia. La dosis terapéuticamente eficaz correspondiente para los pacientes respectivos puede determinarse fácilmente a través de pruebas rutinarias, por ejemplo realizadas por el médico que aconseja este tratamiento terapéutico o las acompaña.

En el caso de muchas alteraciones, la sensibilidad de unas células determinadas a un tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse a través de ensayos in vitro. Normalmente un cultivo de las células se combina con el compuesto en cuestión en distintas concentraciones y, concretamente, durante un periodo de tiempo que permite que el agente activo muestre una reacción relevante, habitualmente entre una hora y una semana. Para los ensayos in vitro pueden emplearse células cultivadas procedentes de una muestra tomada por biopsia.

Por eso, incluso sin otras explicaciones, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por consiguiente, las formas de realización preferidas solo se interpretan como revelaciones descriptivas que no son en absoluto de ninguna forma limitantes.

En lo que precede y a continuación se han dado todas las temperaturas en °C. En los ejemplos siguientes, "tratamiento usual" significa: se elimina, en caso necesario, el disolvente, se añade, en caso necesario, agua, se ajusta, en caso necesario, el pH a un valor entre 2 y 10 según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, en caso necesario con agua y una solución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o mediante cristalización. En caso necesario, los compuestos purificados se liofilizan.

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH ácido acético, anh. anhidro, atm atmosfera(s), BOC terc-butoxicarbonil CDI 1,1'-carbonildiimidazol, conc. concentrado, d día(s), desc. descomposición, DMAC NN-dimetilacetamida, DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMF NN-dimetilformamida, DMSO dimetilsulfóxido, DPPA difenilfosforilazida, EDCl 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EtOAc acetato de etilo, EtOH etanol (100%), Et<sub>2</sub>O dietiléter, Et<sub>3</sub>N trietilamina, h hora(s), MeOH metanol, éter pet. éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60 °C), temp. temperatura, THF tetrahidrofurano, TFA ácido trifluoroacético, Tf trifluorometansulfonilo.

El contenido de las referencias bibliográficas se recogen aquí como referencia en su totalidad. La invención se explica con más detalle a través de los siguientes ejemplos, sin estar limitada, no obstante, a los mismos.

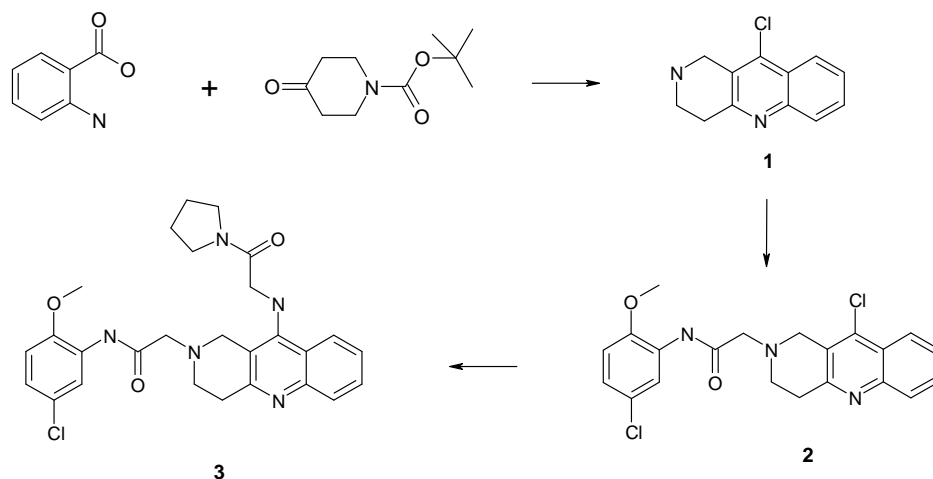
## Ejemplos

### I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Los siguientes compuestos se sintetizaron y se caracterizaron. Sin embargo, queda dentro de los conocimientos del especialista elaborar y caracterizar estos compuestos de otras formas.

### Ejemplo 1

5 Síntesis de N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida (**3**)



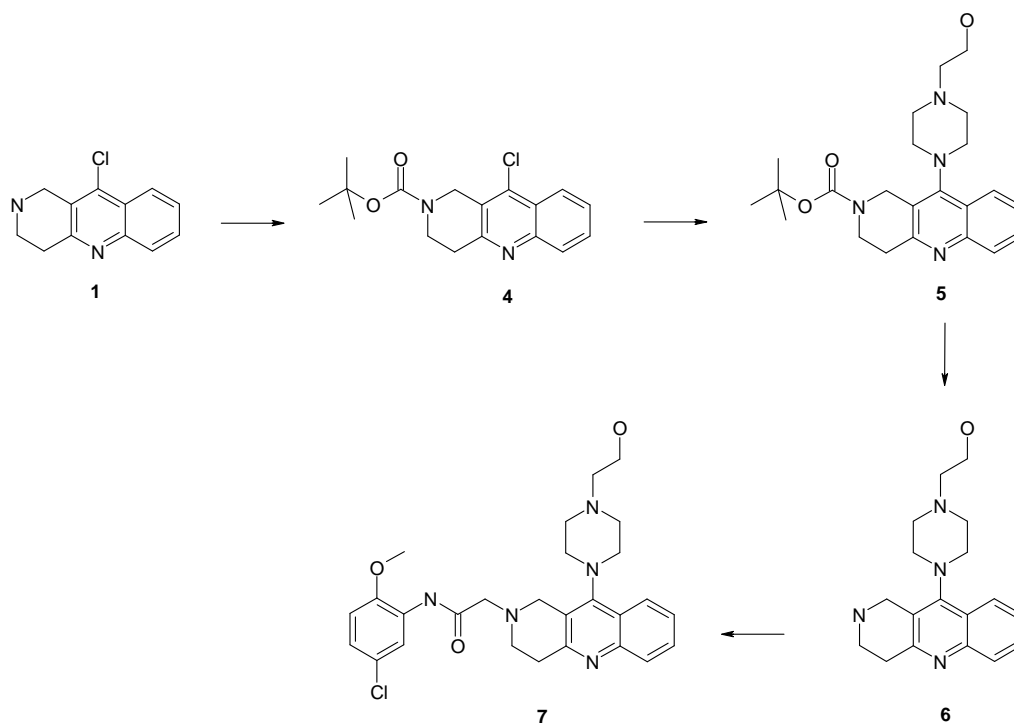
10 **a.** 2,00 g (14,6 mmol) de ácido antranílico y 2,90 g (14,6 mmol) de 4-oxo-piperidin-1-carbonato de terc-butiléster se disuelven en 50 ml de cloruro de fosforilo y se agitan 2 horas a temperatura ambiente. Entonces, la solución se enfría en un baño de hielo y se ajusta a pH=8 con una solución de NaHCO<sub>3</sub> 1N. A continuación esta solución se extrajo 2 veces con 100 ml de diclorometano cada vez. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío hasta sequedad. Se obtienen 2,9 g (76,4 %) de **1** en forma de residuo cristalino amarillo.

15 **b.** 1,54 g (7,04 mmol) de **1**, 2,00 g (7,2 mmol) de 2-bromo-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida y 4,68 g (14,4 mmol) de carbonato de cesio se agitan en 50 ml de DMF 24 horas a temperatura ambiente y 2 horas a 50 °C. Entonces, se añade 100 ml de agua a la mezcla de reacción y se filtra. Se obtienen 2,34 g (79,8 %) de **2** en forma de residuo sólido amorfo.

20 **c.** 0,30 g (0,72 mmol) de **2**, 0,18 g (1,1 mmol) de 2-amino-1-pirrolidin-1-il-etanona x HCl, 0,2 g (2,1 mmol) de fenol y 0,15 ml (1,1 mmol) de trietilamina se agitan 6 horas a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agrega a 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución de NaOH 1N. Después de sacudirla, la fase orgánica se separa y se extrae otras 2 veces con 30 ml de una solución saturada de NaCl cada vez. A continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se agrega a un poco de metanol y se mezcla con 5 ml de HCl 6N en isopropanol. Entonces se vuelve a evaporar al vacío hasta sequedad. El residuo se mezcla con un poco de etanol y se filtra el precipitado. Se obtienen 98 mg (25 %) de **3** en forma de clorhidrato amorfo.

### Ejemplo 2

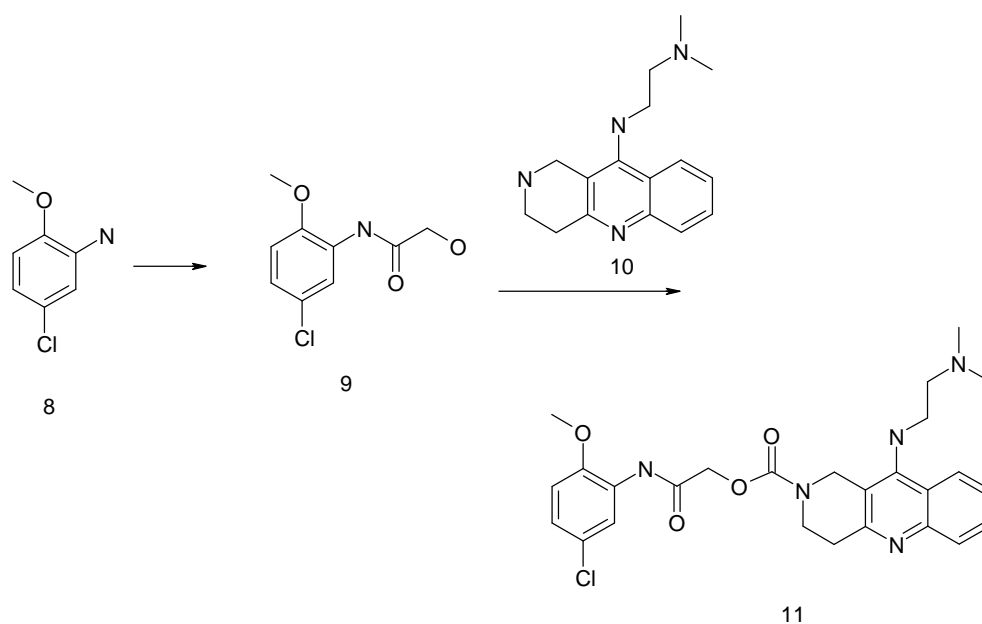
25 Síntesis de N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida (**7**)



- 5 **a.** 2,90 g (13,3 mmol) de **1** (síntesis descrita en el ejemplo 1) se disuelven en 130 ml de dioxano. Se añaden 50 ml de una solución de hidrogenocarbonato sódico 1N y 3,4 ml (15,9 mmol) de di-*tert*-butildicarbonato, mezclado con 30 ml de dioxano. La mezcla de reacción se mezcla con acetato de etilo y agua, se sacude y se separan las fases. La fase acuosa se sacude de nuevo con acetato de etilo, entonces las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de sal común, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan al vacío hasta sequedad. El producto crudo se purifica a través de cromatografía en gel de sílice 60 con ciclohexano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones correspondientes se evaporan al vacío hasta sequedad. Se obtienen 3,1 g (73,8 %) de **4** en forma de cristales amarillos.
- 10 **b.** 0,3 g (0,94 mmol) de **4**, 0,16 ml (1,3 mmol) de 2-piperazin-1-iletanol y 0,25 g (2,6 mmol) de fenol se calientan 30 min en el aparato de microondas a 120 °C. Se mezcla la mezcla de reacción con 50 ml de acetato de etilo y se extrae 2 veces con 10 ml de NaOH 1N cada vez. Se lava la fase orgánica 3 veces con una solución saturada de sal común, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora al vacío hasta sequedad. Se obtiene un aceite amarillo, el cual cristaliza: 0,3 g (77,4 %) de **5**.
- 15 **c.** 90 mg (0,22 mmol) de **5** se mezclan con 10 ml de HCl 6N en metanol y se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se evapora al vacío hasta sequedad. Se obtienen 20 mg (29 %) de **6** en forma de sustancia amorfa amarilla.
- 20 **d.** 20 mg (0,064 mmol) de **6**, 18 mg (0,064 mmol) de 2-bromo-*N*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida y 62,6 mg (0,192 mmol) de carbonato de cesio se agitan en 8 ml de DMF 18 horas. A continuación se mezcla el sedimento con acetato de etilo. Se lava una vez con agua y 3 veces con una solución saturada de sal común, a continuación la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica a través de HPLC preparativa. Tras la posterior liofilización se obtienen 17,7 mg (52 %) de **7** en forma de cristales marrones.

### 25 Ejemplo 3

Síntesis de 10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[*b*][1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenilcarbamoil)-éster metilo



5 En primer lugar se forma la amida **9** a partir de ácido glicólico y 5-cloro-2-metoxi-fenilamina **8** con un procedimiento adecuado de acoplamiento amídico, por ejemplo TBTU, HOBT (1-hidroxibenzotriazolhidrato), NMM (4-metilmorfolina) en DMF. Esta se agita con un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF) con 1,1'-carbonildiimidazol varias horas a TA. Tras la posterior adición de **10** a la mezcla de reacción y nueva agitación durante varias horas a TA se obtiene **11**.

En la Tabla 2 se recopilan otros compuestos de la invención sintetizados análogos incluidos los parámetros fisicoquímicos de todos los compuestos de la invención.

**Tabla 2**

N.º de compuesto	Nombre químico	TR [min] (método HPLC)*	ESI [M+1] <sup>+</sup>
1	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,16 (C)	495
2	2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	2,43 (A)	398
3	2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(2,5-dicloro-fenil)-acetamida	2,46 (A)	402

N.º de compuesto	Nombre químico	TR [min] (método HPLC)*	ESI [M+1] <sup>+</sup>
4	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,43 (A)	442
5	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,15 (B)	469
6	10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenilcarbamoil)-metilo	2,11 (B)	513
7	10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenilcarbamoil)-metilo	2,43 (A)	486
8	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,67 (C)	469
9	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,83 (C)	483
10	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,27 (A)	511

N.º de compuesto	Nombre químico	TR [min] (método HPLC)*	ESI [M+1] <sup>+</sup>
11	2-{10-[(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	2,80 (C)	527
12	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,91 (C)	509
13	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	3,15 (C)	523
14	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,80 (C)	525
15	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(ciclohexilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	3,20 (C)	537
16	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-acetamida	2,29 (C)	538
17	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-acetamida	2,32 (C)	566

N.º de compuesto	Nombre químico	TR [min] (método HPLC)*	ESI [M+1] <sup>+</sup>
18	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(dietilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	3,15 (C)	511
19	2-{10-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	2,59 (C)	614
20	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,53 (C)	475
21	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-3-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,72 (C)	475
22	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-(10-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	3,25 (C)	474
23	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	2,96 (C)	475
24	N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(4-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	3,25 (C)	504



A continuación se presentan los datos de RMN- $H^1$  para compuestos de la invención seleccionados:

#### Compuesto 2

5 RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,56 (d, J=8,5, 1H), 8,20 (t, J=3,8, 1H), 7,99 (t, J=7,7, 1H), 7,92 (d, J=8,4, 1H), 7,72 (t, J=7,8, 1H), 7,22 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,14 (d, J=8,9, 1H), 4,54 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (t, J=5,9, 2H), 3,46 (t, J=6,0, 2H)

#### Compuesto 4

RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,50 (t, J=13,4, 1H), 8,10 (d, J=2,2, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,71 – 7,52 (m, 1H), 7,20 – 6,93 (m, 2H), 4,91 – 4,49 (m, 4H), 4,04 – 3,62 (m, 9H), 3,17 (m, 2H).

#### Compuesto 7

10 RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,50 (t, J=13,4, 1H), 8,10 (d, J=2,2, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 2H), 7,71 – 7,52 (m, 1H), 7,20 – 6,93 (m, 2H), 4,91 – 4,49 (m, 4H), 4,04 – 3,62 (m, 9H), 3,17 (m, 2H).

#### Compuesto 8

15 RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,40 (t, J=8,6, 1H), 8,20 (d, J=2,5, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 2,6, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (t, J=16,1, 4H), 3,97 – 3,85 (2, 3H), 3,81 (t, J=6,2, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,71 (s, 3H).

#### Compuesto 9

RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,45 (d, J=8,6, 1H), 8,18 (d, J=2,5, 1H), 8,01 (t, J=7,4, 1H), 7,94 (d, J=7,8, 1H), 7,73 (t, J=7,8, 1H), 7,22 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,14 (d, J=8,9, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,47 (dd, J=14,0, 7,6, 2H), 3,08 (d, J=11,5, 3H), 2,95 (d, J=11,5, 3H).

#### 20 Compuesto 11

RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,44 (d, J=8,7, 1H), 8,10 – 7,93 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (dd, J=11,0, 4,2, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,8, 2,6, 1H), 7,05 (d, J=8,9, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,51 (d, J=19,6, 2H), 3,88 – 3,75 (m, 5H), 3,67 – 3,45 (m, 2H).

#### Compuesto 12

25 RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,47 (d, J=8,6, 1H), 8,21 (d, J=2,6, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 2H), 7,73 (ddd, J=8,4, 6,4, 1,8, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,12 (d, J=8,9, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,41 (t, J=6,9, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 2H).

#### Compuesto 13

30 RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,48 (d, J=8,7, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 2H), 7,72 (ddd, J=8,4, 6,3, 1,9, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,12 (d, J=8,9, 1H), 4,83 (2 s, 4H), 4,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,64 – 3,36 (m, 6H), 1,57 (m, 6H).

#### Compuesto 14

35 RMN- $H^1$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,41 (d, J=8,7, 1H), 8,12 (dd, J=11,0, 7,0, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,9, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,67 – 3,40 (m, 10H).

#### Compuesto 16

40 RMN- $H^1$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,51 (d, J=8,7, 1H), 8,19 (d, J=3,8, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 2H), 7,75 (ddd, J=8,4, 5,8, 2,4, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,12 (d, J=8,9, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 4,97 – 4,81 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,49 (d, J=14,1, 1H), 4,27 (d, J=13,4, 1H), 3,97 – 3,78 (m, 5H), 3,69 – 3,48 (m, 5H), 3,31 – 3,00 (m, 3H), 2,92 (d, J=5,1, 3H).

**Compuesto 17**

RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,49 (d, J=8,7, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,73 (t, J=7,1, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 2,5, 1H), 7,11 (d, J=8,9, 1H), 5,04 (d, J=17,8, 1H), 4,90 (d, J=16,6, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 4,25 (d, J=13,0, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,67 – 3,39 (m, 6H), 3,18 (d, J=17,1, 2H), 3,00 (s, 1H), 1,42 – 1,22 (m, 6H).

5 **Compuesto 18**

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,44 – 8,33 (m, 1H), 8,16 (d, J=2,5, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,13 (dd, J=8,7, 2,3, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 4,86 – 4,66 (m, 4H), 4,61 – 4,47 (m, 2H), 3,91 – 3,71 (m, 5H), 3,37 (m, 6H), 1,24 – 1,10 (m, 3H), 1,02 (t, J=7,1, 3H).

**Compuesto 22**

10 RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,28 (d, J=8,6, 1H), 8,05 (d, J=3,8, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,63 (ddd, J=8,4, 6,3, 1,8, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J=13,9, 6,5, 1H), 7,21 (dd, J=13,3, 6,6, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,9, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,88 – 3,72 (m, 4H), 3,58 – 3,46 (m, 3H).

**Compuesto 23**

15 RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,24 (d, J=8,5, 1H), 8,16 (d, J=4,2, 1H), 8,08 (d, J=8,4, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (t, J=7,6, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,39 (d, J=13,5, 4H), 3,85 (t, J=8,3, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 2H).

**Compuesto 24**

20 RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8,26 (d, J=8,7, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,55 (t, J=7,4, 1H), 7,17 (d, J=8,7, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,9, 1H), 6,94 (d, J=8,7, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (t, J=6,3, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47 (t, J=6,5, 2H).

Para la determinación de los parámetros fisicoquímicos presentados anteriormente se utilizaron los siguientes métodos de análisis:

**ESI:** Espectrometría de masas de ionización por electrospray (M+H) $^+$

**\*(A): Método de HPLC:** 1\_100\_2 Speed (aparato: LaChrom)

25 Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3mm

Velocidad de elución: 2 ml/min (bomba: L-7100)

Disolvente A: agua + 0,01 % de TFA

Disolvente B: acetonitrilo + 0,01 % de TFA

Longitud de onda: 220 nm (detector: L-7455)

30 0-0,2 100 % de A, 0,2 - 3,7 hasta 100 % de B, 3,7 - 4,4 100 % de B, 4,5 - 5,0 100 % de A

**(B): Método de HPLC:** M. polar (aparato: Agilent 1100 Series)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6

Velocidad de elución: 2,4 ml/min

Disolvente A: agua + 0,05 % de HCOOH

35 Disolvente B: acetonitrilo + 0,04 % de HCOOH

LO: 220 nm

Gradiente: 0-2,8 min: 4 % de B hasta 100 % de B, 2,6-3,3 min: 100 % de B

**(C): Método de HPLC:** Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4,6 mm2 (N.º pedido ^1.51450.0001) de Merck

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

t = 4,5 min hasta t = 5,0 min: A:B = 0:100

5 Elución: 3,00 ml/min, Eluyente A: agua + 0,01 % de HCOOH (ácido fórmico)

Eluyente B: acetonitrilo + 0,01 % de HCOOH, Longitud de onda: 220 nm

### Ensayo de la autotaxina (ensayo enzimático)

#### Descripción del ensayo

10 La actividad de la autotaxina se mide indirectamente con el reactivo Amplex Red. En este caso, se mide Amplex Red como indicador fluorogénico para el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resultante. En detalle, la autotaxina transforma el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPA). Tras esta transformación, la fosfocolina se transforma con la fosfatasa alcalina en fosfato inorgánico y colina. En la siguiente etapa, la colina se oxida a betaína mediante la colina oxidasa, formándose H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa del rábano) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría 1:1 y se forma la resorufina de elevada fluorescencia.

15 La fluorescencia se mide en una función cinética que depende de la reacción que puede corregir la señal fluorescente de otras posibles sustancias fluorescentes que no están implicadas en la reacción.

#### Realización del ensayo

1,5 µl de una solución patrón o de la sustancia de ensayo (compuestos de la invención) en concentraciones individuales disuelta en 20 mM de Hepes pH 7,2 con un máximo de 7,7 % de DMSO se preincuban junto con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante de elevada pureza en una placa de microtitulación negra provista de 384 pocillos durante 30 min a 22 °C. A continuación se empieza la reacción mediante la adición de 5 µl de L-α-lisofosfatidilcolina (LPC), siendo la concentración final de LPC 75 µM. La mezcla se incuba 90 min a 37 °C. Tras la incubación, se añade el reactivo Amplex Red, la peroxidasa (peroxidasa del rábano) y la colina oxidasa e inmediatamente se mide la fluorescencia a 612 nm a una excitación de 485 nm en un aparato de lectura "Tecan Ultra multimode". La actividad de la autotaxina se calcula indirectamente con la comprobación del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que se produce.

25

#### Material:

Placa de microtitulación: PS-Microplate, 384 pocillos, volumen pequeño, negra Corning, Cat#3677

Proteína: Autotaxina recombinante (expresión en Hi5 baculoviral)

30 Sustrato: L-α-lisofosfatidilcolina (huevo de gallina); Avanti Polar Lipids # 830071P

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

Reactivo de comprobación: reactivo Amplex Red ; Invitrogen # A12222; disuelto en 1,923 ml de DMSO peroxidasa tipo VI-A (rábano) de Sigma # P6782; disuelta en 7,45 ml de tampón de ensayo, colina oxidasa; Sigma # C5896; disuelta en 2,47 ml de tampón de ensayo

35 Mezcla de reactivo de comprobación: 1:100 dilución del reactivo Amplex Red en el tampón de ensayo

Tampón de ensayo: Tris-HCl 200 mM, Merck, Cat # 1.08219, pH 7,9, 0,1 % de BSA, sin lípidos, Roche Cat#775835

#### Datos farmacológicos

#### Inhibición de la autotaxina

40 (Intervalo IC<sub>50</sub>: A: < 100 nM, B: 100 nM – 1000 nM, C: > 1000 nM)

Tabla 3

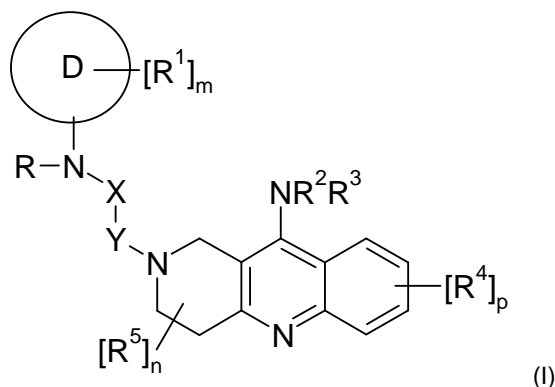
Compuesto según la invención	IC <sub>50</sub> ; % (ctrl 3E-5 M)
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	C
2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(2,5-dicloro-fenil)-acetamida	79 %
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenilcarbamoil)-metilo	-9%
10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenilcarbamoil)-metilo	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B

Compuesto según la invención	IC <sub>50</sub> ; % (ctrl 3E-5 M)
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida	B
2-{10-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-amino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(ciclohexilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida	B
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(dietilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	B
2-{10-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	B

Compuesto según la invención	IC <sub>50</sub> ; % (ctrl 3E-5 M)
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-3-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-(10-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C
N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(4-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida	C

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



en los que:

- 5 D representa Ar o Het,
- Ar representa fenilo, indanilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una o varias veces,
- Het representa un heterociclo de uno o dos anillos saturado, parcialmente insaturado o aromático con 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S que puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces,
- 10 X, Y cada uno está ausente independientemente entre sí, representan -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CHOH- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-, donde solo uno de los restos X o Y puede estar ausente,
- R representan cada uno independientemente entre sí H, A, Cyc, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Het y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>, donde en el caso de A y Cyc la cadena de C o el anillo de C también puede estar interrumpido con O,
- 15 R<sup>1</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, donde optativamente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos pueden formar también Cyc o Het, el cual a su vez puede estar sustituido una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- 20 R<sup>4</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- R<sup>5</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y pueden estar sustituidos una o varias veces con R<sup>6</sup>,
- 25 R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente entre sí R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo y, siempre y cuando desde el punto de vista químico sea posible una sustitución, pueden estar sustituidos una o varias veces con R, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NRR, NHC(O)R, NHSO<sub>2</sub>R, OR, C(O)R, C(O)NRR, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR, SR, OA, A, fenilo,
- 30 A representa un alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, donde 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden reemplazarse por OR, CN, NRR, F y/o Cl y/o donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> y/o por grupos CH=CH,
- Cyc representa un alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de C,
- m representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

- n representa 0, 1, 2 o 3,  
 p representa 0, 1, 2, 3 o 4,  
 q representa 0, 1 o 2,

5 así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

D representa Ar,

Ar representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces, preferentemente, sin embargo, representa un fenilo sustituido una o varias veces,

10 X, Y representan cada uno independientemente entre sí -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-, preferentemente X = -C(O)- e Y = -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>OC(O)-,

R<sup>1</sup> representan cada uno independientemente entre sí F, Cl, OA o OCH<sub>3</sub>,

15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cada uno independientemente entre sí H, Ar, Ar sustituido una vez con OA, Het, Het sustituido una vez con A, CH<sub>2</sub>-Het, A, A sustituido una vez con OH o con NRR o con CO-NRR o con Het o con CO-R o representan cada uno independientemente entre sí 1-metilpiperidin-4-ilo, 2-hidroxietilo, 2-dimetilamino-etilo, metilcarbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, 1H-benzoimidazol-2-ilmetilo, 2-oxo-2-pirrolidin-1-iletilo, 2-oxo-2-piperidin-1-iletilo, 2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, ciclohexilcarbamoilmetilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, dietilcarbamoilmetilo, 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilo, 3-oxo-3-piperidin-1-il-propilo, piridin-4-ilo, 20 piridin-3-ilo, fenilo, piridin-2-ilo o 4-metoxi-fenilo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden formar opcionalmente 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo,

m representa 2,

n representa 0,

p representa 0,

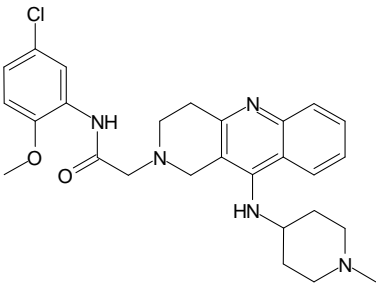
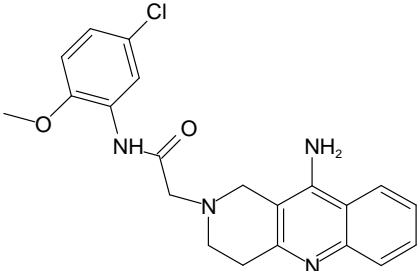
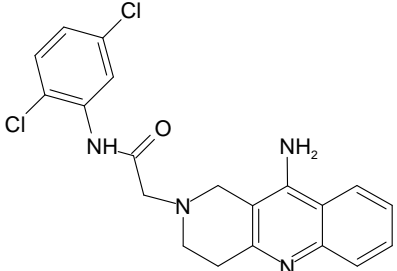
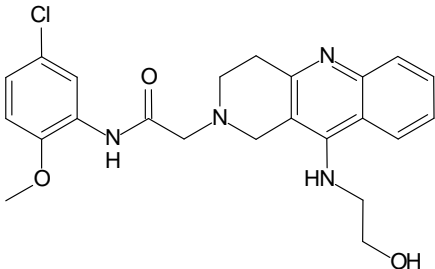
25 q representa 0 o 1,

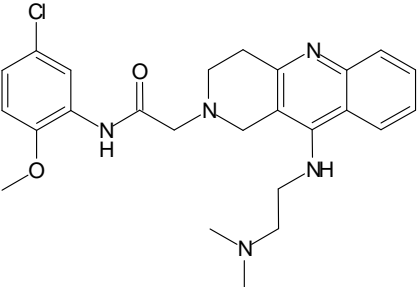
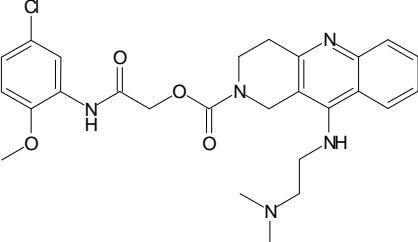
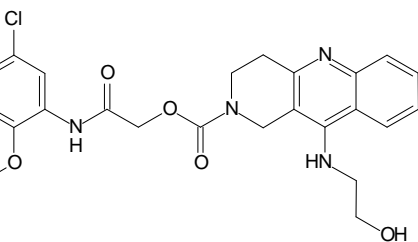
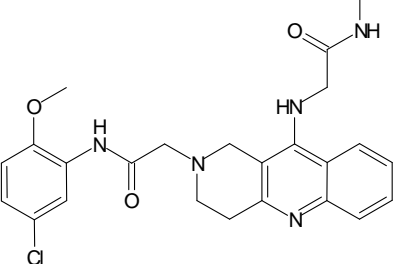
Het, R, R<sup>6</sup>, A y Cyc tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

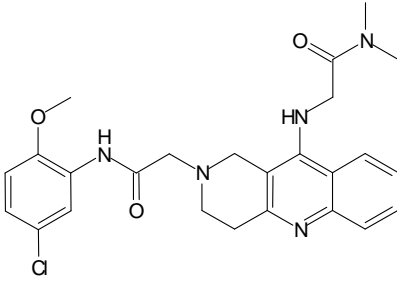
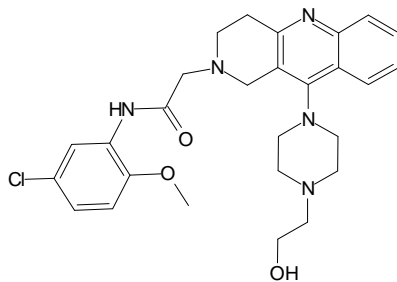
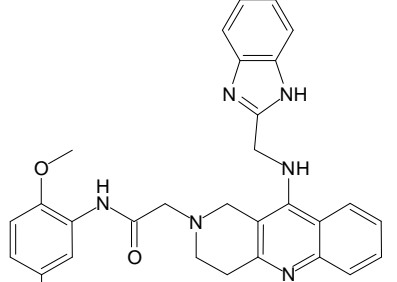
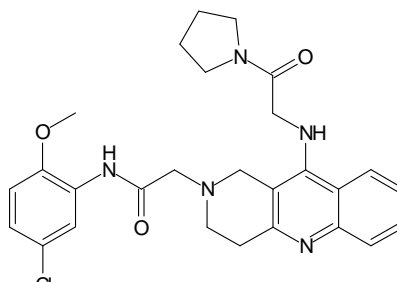
así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

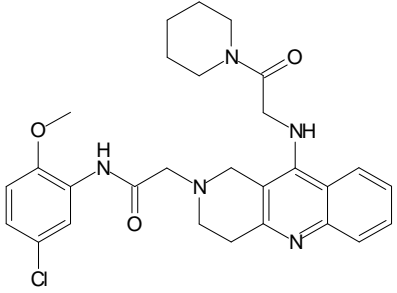
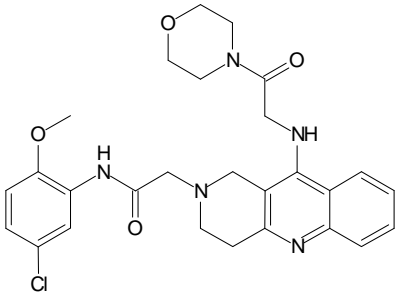
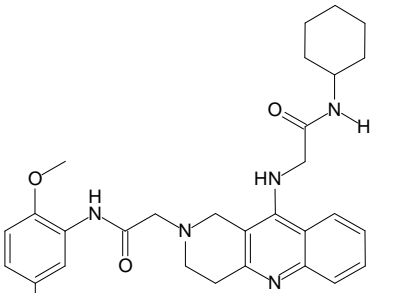
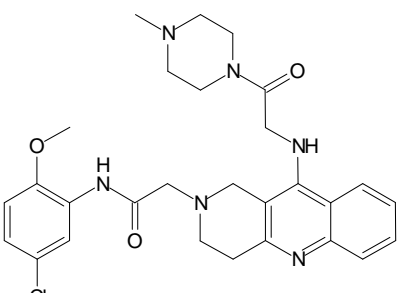
30 3. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 2 que se seleccionan del grupo compuesto por:

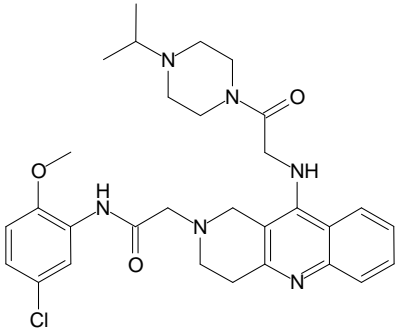
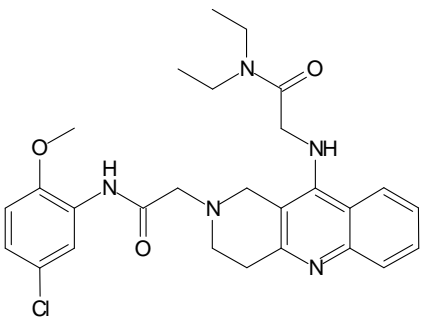
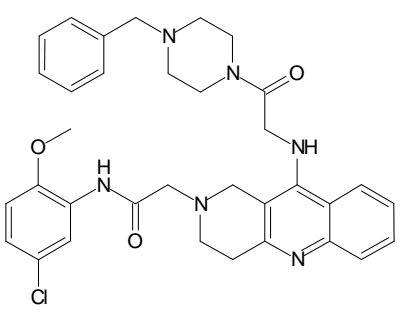
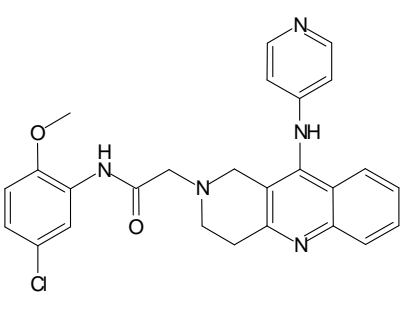


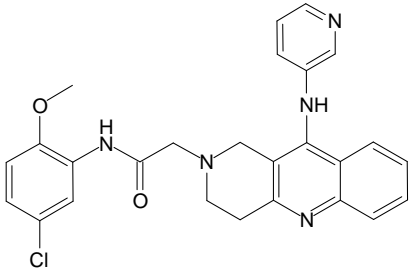
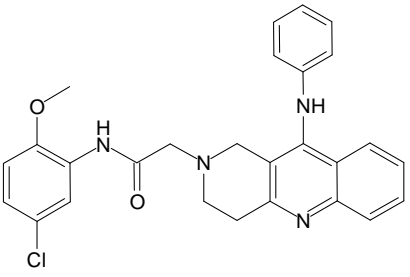
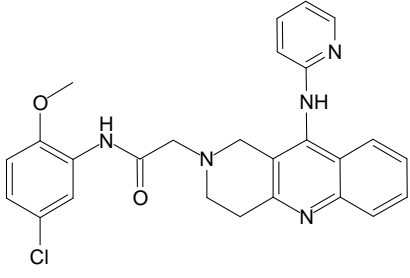
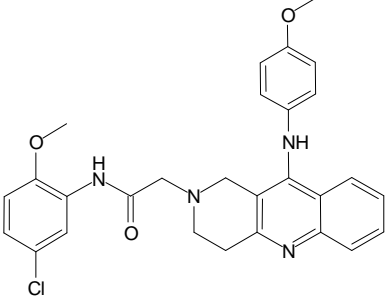
N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
1		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(1-metil-piperidin-4-il-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
2		2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida
3		2-(10-amino-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il)-N-(2,5-dicloro-fenil)-acetamida
4		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
5		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-dimetilamino-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
6		10-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-metilo
7		10-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridina-2-carboxilato de (5-cloro-2-metoxi-fenil-carbamoil)-metilo
8		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
9		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(metilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
10		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-acetamida
11		2-{10-[(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida
12		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

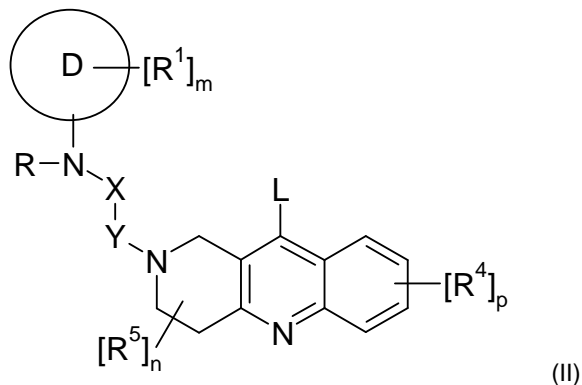
N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
13		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
14		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
15		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(ciclohexilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
16		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
17		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-{10-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il}-acetamida
18		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(dietilcarbamoilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
19		2-{10-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida
20		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

N.º de compuesto	Estructura química	Nombre químico
21		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-3-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
22		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-(10-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b][1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
23		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(piridin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida
24		N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-[10-(4-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-benzo[b]-[1,6]naftiridin-2-il]-acetamida

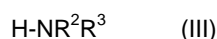
así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II),



- 5 en el que D, X, Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los significados indicados que se definen en la reivindicación 1 o 2 y L es un halógeno, tosilato, mesilato o triflato,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

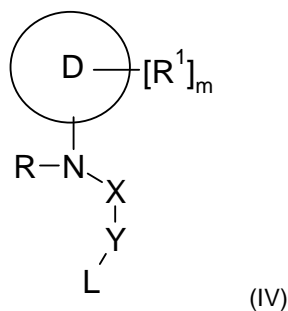


en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 o 2,

- 10 y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) se transforma en una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1,

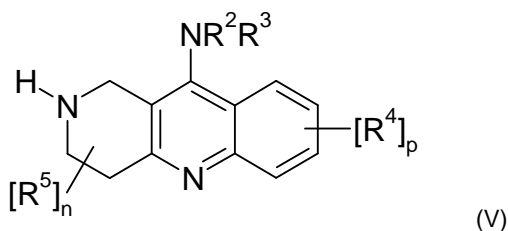
o bien

caracterizado porque un compuesto de fórmula (IV)



- 15 en el que D, X, Y, R, R<sup>1</sup> y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1 o 2 y L representa un halógeno, tosilato, mesilato, triflato o un grupo OH libre o modificado apto para la reacción, como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi),

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V)



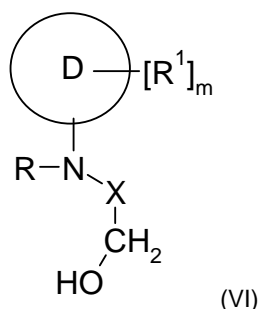
20

en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1 o 2,

y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) se transforma en una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1,

o bien

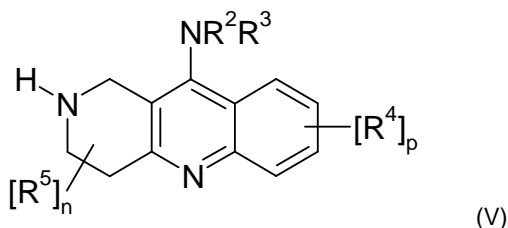
5 caracterizado porque un compuesto de fórmula (VI)



en el que  $D$ ,  $X$ ,  $R$ ,  $R^1$  y  $m$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1 o 2,

en primer lugar se transforma con un agente de carbonilación, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, urea y dialquilcarbonato, preferentemente 1,1'-carbonildiimidazol,

10 y entonces reacciona con un compuesto de fórmula (V)



en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1 o 2,

y/o una base o ácido del compuesto resultante de fórmula (I) se transforma en una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1,

- 15 5. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como, dado el caso, excipientes y/o coadyuvantes.
- 20 6. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades fisiológicas y/o patofisiológicas en las que interviene la inhibición, la regulación y/o la modulación de la fosfodiesterasa o lisofosfolipasa autotaxina.
- 25 7. Medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de cáncer, tumores, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcoma, carcinomas, enfermedades hiperproliferativas, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores que parten del cerebro y/o del sistema nervioso y/o de las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores de hígado, tumores de cabeza, tumores de garganta, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, cáncer de timo, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma bronquial, cáncer de mama, carcinomas de mama,
- 30



- 5 cáncer de intestino, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovarios, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de cuerpo uterino, carcinomas endometriales, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del tracto urogenital, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinomas escamosos, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemias monocíticas, leucemias crónicas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfáticas crónicas, leucemias agudas, leucemias mieloides agudas, leucemias linfáticas agudas, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedades oculares, uveítis, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal crónica (IBD, del inglés Inflammatory Bowel Disease), artritis, osteoporosis, osteoartritis, gota, urartritis, espondilitis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis, enfermedades neurodegenerativas, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, hepatitis autoinmune, síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmune tipo I (APECED, por sus siglas en inglés), penfigoide ampolloso, gastritis crónica, síndrome de Churg-Strauss, colitis ulcerosa, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, dermatitis herpetiforme de Dühring, epidermólisis ampollosa adquirida, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, liquen escleroso, dermatosis IgA lineal, lupus eritematoso, poliangitis microscópica, síndrome de Behçet, enfermedad de Basedow, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, PANDAS (del inglés Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections), enfermedad inflamatoria pélvica (PID, del inglés pelvic inflammatory disease), pénfigo foliáceo, pénfigo seborreico, pénfigo vulgar, policondritis, polimiositis, fiebre reumática, artritis reumatoide, síndrome SAPHO, sarcoidosis (enfermedad de Boeck), síndrome de Sjögren, esclerodermia, síndrome de la persona rígida, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico, vasculitis alérgica, vitiligo, granulomatosis de Wegener y/o celiaquía.
8. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 5 a la 7 comprendiendo el medicamento al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
9. Medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 5 a la 7, administrándose el medicamento antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
10. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende, además, al menos otro compuesto seleccionado del grupo compuesto por excipientes y/o coadyuvantes fisiológicamente compatibles y/o una sustancia farmacológicamente eficaz adicional que no corresponde a un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3.
12. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 y/o al menos una composición farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 10 a la 11 y una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia farmacológicamente activa adicional que no corresponde a un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3.