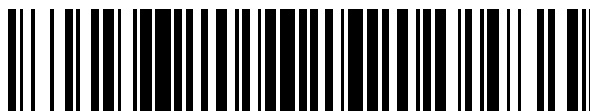


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 002**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2008 PCT/US2008/005861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09136889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008 E 08767636 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2271341**

54 Título: **Inhibidores específicos para receptores del factor de crecimiento endotelial vascular**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2017

73 Titular/es:

NOVA SOUTHEASTERN UNIVERSITY (100.0%)
3301 College Avenue
Fort Lauderdale, FL 33314, US

72 Inventor/es:

RATHINAVELU, APPU;
DAKSHANAMURHTY, SIVANESAN y
PATTABIRAMAN, NAGARAJAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 599 002 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

Inhibidores específicos para receptores del factor de crecimiento endotelial vascular

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere en general a inhibidores receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos de uso de las mismas como agentes antitumorales para el tratamiento de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata, y de ovario).

Antecedentes de la invención

10 La angiogénesis tumoral es una de las etapas esenciales que se requiere para el crecimiento y metástasis de tumores sólidos en humanos. La angiogénesis o neovascularización es el proceso de generación de nuevos capilares de los vasos sanguíneos derivados como extensiones de la vasculatura existente. Las células que están implicadas principalmente en el proceso de la angiogénesis son las células endoteliales que proliferan y se organizan para formar nuevos vasos sanguíneos. Para lograr la formación de nuevos vasos sanguíneos, las células endoteliales primero deben escapar de su lugar estable al romper a través de la membrana basal, y esta degradación está asociada a la migración de las células endoteliales fuera del canal vascular hacia el estímulo angiogénico. Durante este proceso, la membrana basal subendotelial, una densa malla de colágeno, glicoproteínas y proteoglicanos, se interrumpe proteolíticamente para permitir la formación de nuevos capilares. A pesar de que es un componente integral de los procesos normales tales como reproducción y cicatrización de heridas, se sabe que juega un papel importante en otros procesos patológicos en la clasificación de crecimiento del tumor, metástasis a la inflamación, y enfermedades oculares.

20 El proceso de angiogénesis es fuertemente apoyado por uno de una importante serie de mitones de células endoteliales denominados VEGF. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juegan un papel crucial en la neovascularización de tumores sólidos. Se ha demostrado que la expresión de VEGF se correlaciona con la densidad de microvasos en diversos tumores y muestra mayor capacidad metastásica. Se han identificado varios miembros de la familia VEGF (esto es, A, B, C, y D) y varios receptores de VEGF: receptor de VEGF-1 (también conocido como Flt-1, tirosina quinasa 1 del tipo fms), receptor de VEGF-2 conocido como Flk-1/KDR (receptor que contiene el dominio de inserción de quinasa/quinasa de hígado fetal-1) y receptor de VEGF-3 (conocido como Flt-4). Todos ellos tienen siete dominios de homología de inmunoglobulina en su parte extracelular y un dominio de señalización de tirosina quinasa intracelular divididos por una inserción de quinasa. Mediante la unión a uno o más de estos receptores, VEGF induce la angiogénesis, así como la permeabilización de los vasos sanguíneos y por lo tanto juega un papel central en la regulación de la vasculogénesis. Recientemente, se ha demostrado que el dominio extracelular de VEGFR1 tiene un papel importante en la vasculogénesis y la angiogénesis mediante la fijación del dominio de unión a ligando a la membrana celular y la regulación directamente de los niveles de ligandos cerca de la superficie celular.

35 Debido a la gran importancia de la angiogénesis en el control del crecimiento tumoral, se prevé que el desarrollo de fármacos antiangiogénicos potencialmente conducirá a nuevas terapias contra todo tipo de cánceres. En la actualidad, dos enfoques están disponibles para inhibir la actividad de VEGFR para su uso en la práctica clínica: anticuerpos monoclonales terapéuticos (mAbs) dirigidos a la región extracelular para bloquear agentes de dimerización y de molécula pequeña bloquean la actividad de la quinasa que se requiere para la transducción de señales mediada por VEGFR. Por ejemplo, Genentech ha desarrollado un anticuerpo anti-VEGF que tiene efectos antiangiogénicos y, antitumoral en modelos animales. Hasta ahora se ha obtenido cierto éxito de esta manera en los ensayos clínicos de pacientes con cáncer colorrectal. También, pequeñas moléculas dirigidas al dominio quinasa han demostrado un cierto éxito en la clínica. SU5416 y SU 6668 de Sugen, ZD4190 de Astra-Zeneca, y PTK787/ZK2284 de Novartis son compuestos que pertenecen a esta categoría y algunos actualmente se están probando en ensayos clínicos. Más recientemente, se han reportado nuevos antagonistas de VEGFR de peso molecular bajo, ácido 5-{3-[4-(octadeciloxi)fenil]propionilamino}-2,4'-oxidibenzoico (VGA1102) y ácido 5-[N-metil-N-(4-octadeciloxifenil)acetil]amino-2-etiltiobenzoico (VGA1155) que impiden la angiogénesis mediante la unión a tanto a células del receptor VEGF 1 (tirosina quinasa similar a fms expresando células NIH3T3) como a células del receptor de VEGF 2 (KDR/flk-1; receptor de VEGF 2 transfectadas) a rango μ M. VGA1102 y VGA1155 (compuestos VGA) parecen ser unos inhibidores muy específicos para VEGFR-1 (flt-1) y VEGFR-2 (KDR/flk-1). Estos compuestos no inhiben la unión de otros ligandos a sus receptores, tales como EGF, PDGF, IL-8, PAF, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, MIPs, TNF- α , y la insulina. US 2007/015752 A1 revela la preparación de los inhibidores de Src y su uso en el tratamiento de cánceres (entre otras cosas, cáncer de colon, de mama, de ovario, de pulmón de células no pequeñas, véanse los párrafos [375], [0184]). US 6 878 715 B1 revela la preparación de inhibidores IL-12 que llevan una unidad estructural purina. Dichos compuestos están en composiciones farmacéuticas junto con un portador (véase la columna 155, líneas 11-15). No hay ninguna divulgación de ningún tratamiento del cáncer. WO 01/01981 A1 revela la preparación de dos antagonistas de VEGF para el tratamiento cáncer sólido. WO 2007/073505 A1 revela la preparación de compuestos de 1,3-dimetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona como inhibidores de TRPA1 utilizados para el tratamiento del dolor, entre otras cosas, el dolor del cáncer.

Por lo tanto, los inhibidores eficaces y específicos de VEGFR se necesitan como agentes terapéuticos potencialmente valiosos para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, es deseable descubrir nuevos inhibidores de VEGFR.

Resumen de la invención

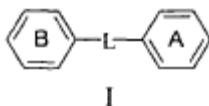
5 La presente invención se define por las reivindicaciones. Es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para uso en un método para tratar el cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario), que comprende: administrar a un huésped en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso para su uso en un método de tratamiento del cáncer, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en las reivindicaciones o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15 Además, la presente divulgación proporciona un nuevo método de tratamiento del cáncer, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

el anillo A se selecciona de fenilo, piridilo, y pirimidilo;

20 el anillo A está sustituido con:

(a) 0-1 grupos seleccionados de O-alquilo C_{7-20} , O-alquenilo C_{7-20} , y O-alquinilo C_{7-20} ;

(b) 0-3 grupos R; y,

(c) 0-1 grupos seleccionados de metileno-dioxil (-OCH₂O-) y etileno-dioxil (-OCH₂CH₂O-);

25 R se selecciona de halógeno, NO₂, NR^aR^b, -CN, haloalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, CHO, C(O)alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NR^aR^b, S(O)₂NR^aR^b, S(O)_p-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, y cicloalquilo C₃₋₆;

L es una cadena lineal seleccionada de n-propileno, n-butileno, y n-pentileno, en donde

(a) desde 0-2 de las unidades de metileno se reemplazan por C=O;

30 (b) desde 0-3 unidades de metileno de L se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de O, N, y S(O)_p, siempre que al menos un metileno está presente y diferente de un enlace N-O o O-O se forme dentro de L o en cualquiera de los puntos de unión L; y,

(c) desde 0-1 enlaces dobles están presentes entre los átomos de cadena de L;

L es sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃₋₆, y NR^aR^b;

35 alternativamente, cuando L tiene 4-5 átomos de longitud, a continuación tres de los átomos de la cadena opcionalmente combinan con un puente de 2 átomos para formar un anillo de 5 miembros, el anillo que consiste de átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, y S(O)_p,

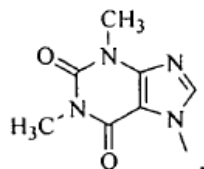
en donde el anillo tiene 0-2 enlaces dobles en el anillo y desde 0-1 átomo del puente de 2 átomos se reemplaza por un grupo carbonilo;

40 alternativamente, un átomo de carbono en el anillo A que es adyacente al átomo de carbono al cual el enlazante L está unido se puede unir al enlazante L a través de un puente (CH₂)₁₋₂ para formar un anillo de 5-6 miembros, en donde opcionalmente 1 metileno del puente se reemplaza por un grupo carbonilo;

R^a y R^b son independientemente en cada caso seleccionado de H y alquilo C_{1-6} ;

alternativamente, NR^aR^b , independientemente en cada caso, forma una amina cíclica de 5-6 miembros que consiste en el átomo de nitrógeno mostrado y 4-5 metilenos;

el anillo B se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidilo, y



5

en donde los anillos fenilo, piridilo, y pirimidilo están sustituidos con 1-3 grupos R^1 ;

10 R^1 se selecciona independientemente entre CO_2H , halógeno, NO_2 , NR^aR^b , $-CN$, haloalquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , CHO , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , CO_2^- alquilo C_{1-6} , $C(O)NR^aR^b$, $S(O)_2NR^aR^b$, $S(O)_p$ alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo sustituido con 0-2 grupos R^2 , bencilo sustituido con 0-2 grupos R^2 , S-fenilo sustituido con 0-2 grupos R^2 , O-fenilo sustituido con 0-2 grupos R^2 , y NR^a -fenilo sustituido con 0-2 grupos R^2 ;

alternativamente, el anillo B está sustituido con 0-1 grupos seleccionados de metileno-dioxilo ($-OCH_2O-$) y etileno-dioxilo ($-OCH_2CH_2O-$);

R^2 se selecciona independientemente entre CO_2H , halógeno, NH_2 , haloalquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , y CO_2 alquilo C_{1-6} ; y,

15 p se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

Además, la presente divulgación proporciona un compuesto para uso en método novedoso, en donde:

anillo A se selecciona de fenilo y piridilo;

anillo A es sustituido con 0-3 grupos R;

anillo A es sustituido con 0-1 metileno-dioxil ($-OCH_2O-$);

20 R se selecciona de halógeno, NO_2 , NR^aR^b , $-CN$, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , CHO , $C(O)$ alquilo C_{1-4} , CO_2 -alquilo C_{1-4} , $C(O)NR^aR^b$, $S(O)_2NR^aR^b$, y $S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} ;

L es una cadena lineal seleccionada de n-propileno y n-butileno, en donde

(a) desde 0-1 de las unidades de metileno se reemplazan por $C=O$; y,

25 (b) desde 0-2 unidades de metileno de L se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de O y N, siempre que diferente de un enlace N-O o O-O se forme dentro de L o en cualquiera de los puntos de unión L;

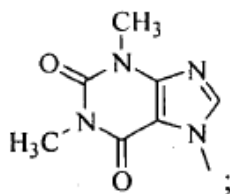
L es sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , fenilo, y bencilo;

alternativamente, cuando L tiene 4 átomos de longitud, entonces tres de los átomos de la cadena opcionalmente combinan con un puente de 2 átomos para formar a anillo de 5 miembros, el anillo que consiste de átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, y $S(O)_p$, en donde el anillo tiene 0-1 enlaces dobles en el anillo;

30 alternativamente, un átomo de carbono en el anillo A que es adyacente al átomo de carbono al cual el enlazante L está unido se puede unir al enlazante L a través de un puente $(CH_2)_{1-2}$ para formar un anillo de 5-6 miembros, en donde opcionalmente 1 metileno del puente se reemplaza por un grupo carbonilo;

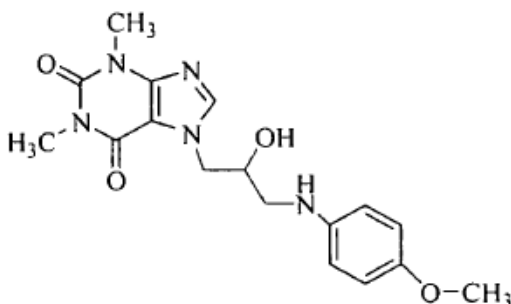
R^a y R^b son independientemente en cada caso seleccionados de H y alquilo C_{1-6} ;

anillo B es



p se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método novedoso, en donde el compuesto se selecciona de:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método, en donde el cáncer se selecciona a partir de: cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario.

En otra realización, la presente invención proporciona un método novedoso, en donde:

10 anillo A se selecciona de fenilo y piridilo;

anillo A es sustituido con 1 grupo seleccionado de O-alquilo C₇₋₂₀, O-alqueno C₇₋₂₀, y O-alquino C₇₋₂₀;

anillo A es sustituido con 0-1 grupos R;

R se selecciona de halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, y CO₂-alquilo C₁₋₄;

L es una cadena lineal seleccionada de n-propileno, n-butileno, y n-pentileno, en donde

15 (a) desde 0-2 de las unidades de metileno se reemplazan por C=O;

(b) desde 0-3 unidades de metileno de L se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de O, N, y S(O)_p, siempre que al menos un metileno esté presente; y,

(c) desde 0-1 enlaces dobles están presentes entre los átomos de cadena de L;

L es sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y NR^aR^b;

20 R^a y R^b son independientemente en cada caso seleccionados de H y alquilo C₁₋₆;

alternativamente, independientemente de cada caso, NR^aR^b forma una amina cíclica de 5-6 miembros que consiste en el átomo de nitrógeno mostrado y 4-5 metilenos;

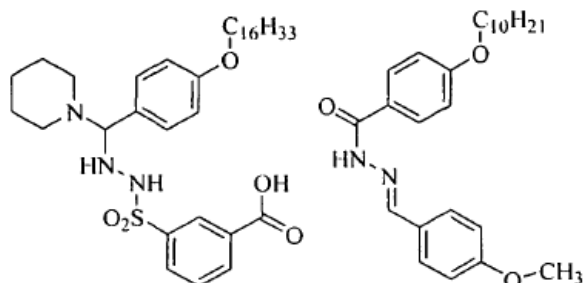
anillo B se selecciona de fenilo y piridilo, en donde los anillos fenilo y piridilo están sustituidos con 1-2 grupos R¹;

25 R¹ se selecciona independientemente de CO₂H, halógeno, NR^aR^b, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, S-fenilo sustituidos con 0-2 grupos R², O-fenilo sustituidos con 0-2 grupos R², y NR^a-fenilo sustituidos con 0-2 grupos R²;

R² se selecciona independientemente de CO₂H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

p se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

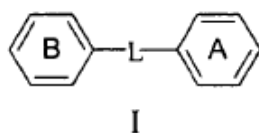
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método novedoso, en donde el compuesto se selecciona de:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un método novedoso, en donde el cáncer se selecciona de: cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario.

Además, la presente descripción proporciona compuesto novedoso de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

en donde:

anillo A se selecciona de fenilo, piridilo, y pirimidilo;

anillo A es sustituido con 0-1 grupos seleccionados de O-alquilo C₇₋₂₀, O-alquenoilo C₇₋₂₀, y O-alquinilo C₇₋₂₀;

15

anillo A es sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno, NO₂, NR^aR^b, -CN, haloalquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, CHO, C(O)alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆, C(O)NR^aR^b, S(O)₂NR^aR^b, S(O)_p-alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, y cicloalquilo C₃₋₆;

anillo A es sustituido con 0-1 grupos seleccionados de metileno-dioxil (-OCH₂O-) y etileno-dioxil (-OCH₂CH₂O-);

L es una cadena lineal seleccionada de n-propileno, n-butileno, y n-pentileno, en donde

(a) desde 0-2 de las unidades de metileno se reemplazan por C=O;

20

(b) desde 0-3 unidades de metileno de L se reemplazan con un heteroátomo seleccionado de O, N, y S(O)_p, siempre que al menos un metileno esté presente y diferente de un enlace N-O o O-O se forme dentro de L o en cualquiera de los puntos de unión L; y,

(c) desde 0-1 enlaces dobles están presentes entre los átomos de cadena de L;

L es sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃₋₆, y NR^aR^b;

25

alternativamente, cuando L tiene 4-5 átomos de longitud, a continuación tres de los átomos de la cadena opcionalmente combinan con un puente de 2 átomos para formar un anillo de 5 miembros, el anillo que consiste de átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N, y S(O)_p, en donde el anillo tiene 0-2 enlaces doble en el anillo y desde 0-1 átomo del puente de 2 átomos se reemplaza por un grupo carbonilo;

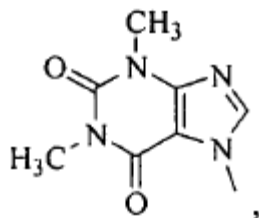
30

alternativamente, un átomo de carbono en anillo A que es adyacente al átomo de carbono al cual el enlazante L está unido se puede unir al enlazante L a través de un puente (CH₂)₁₋₂ para formar un anillo de 5-6 miembros, en donde opcionalmente 1 metileno del puente se reemplaza por un grupo carbonilo;

R^a y R^b son independientemente en cada caso seleccionados de H y alquilo C₁₋₆;

alternativamente, independientemente de cada caso, NR^aR^b forma una amina cíclica de 5-6 miembros que consiste en el átomo de nitrógeno mostrado y 4-5 metilenos;

anillo B se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidilo, y



5 en donde los anillos fenilo, piridilo, y pirimidilo están sustituidos con 1-3 grupos R;

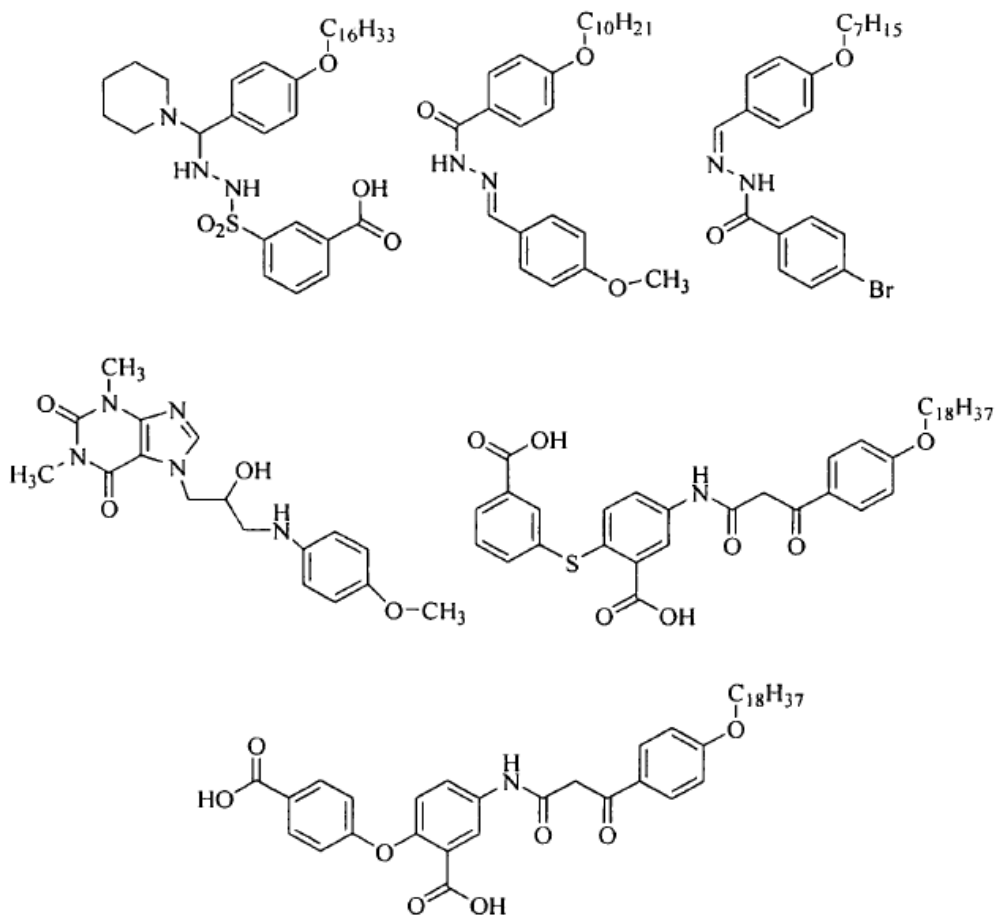
R se selecciona independientemente de CO_2H , halógeno, NO_2 , NR^aR^b , $-\text{CN}$, haloalquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , CHO , $\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , CO_2 -alquilo C_{1-6} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo sustituido con 0-2 grupos R^1 , bencilo sustituido con 0-2 grupos R^1 , S-fenilo sustituido con 0-2 grupos R^1 , O-fenilo sustituido con 0-2 grupos R^1 , y NR^a -fenilo sustituido con 0-2 grupos R^1 ;

10 alternativamente, anillo B es sustituido con 0-1 grupos seleccionados de metileno-dioxil ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) y etileno-dioxil ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$);

R^1 se selecciona independientemente de CO_2H , halógeno, NH_2 , haloalquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} , y CO_2 alquilo C_{1-6} ; y,

p se selecciona independientemente de 0, 1, y 2;

15 siempre que el compuesto de fórmula I es diferente de uno de los siguientes compuestos:



Además, la presente divulgación proporciona un compuesto novedoso, en donde el compuesto se selecciona de la Tabla 2 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Además, la presente divulgación proporciona un compuesto para uso en un nuevo método de tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona a partir de: cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un método novedoso para el tratamiento de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario), que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20 Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en este documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones más preferidas adicionales. Es también, se debe entender que cada elemento individual de las realizaciones preferidas está destinado a ser tomada de forma individual como su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización está destinada a ser combinada con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Todos los ejemplos proporcionados en este documento no están destinados a ser limitativos, a menos que se indique.

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, están dirigidas, a menos que la forma estereoquímica o isomérica específica se indique específicamente. Todos los procedimientos utilizados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios hechos en esta se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.

Ejemplos del peso molecular de los compuestos de la presente invención incluyen los que son (a) menos de 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, o 1000 gramos por mol, (b) menos de 950 gramos por mol, (c) menos de 850 gramos por mol, y, (d) menos de 750 gramos por mol.

"Sustituido" significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (esto es, = O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos.

La presente invención incluye todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R⁴) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R⁴, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R⁴ y R⁴ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R⁴. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en donde hay aminas en los compuestos de esta invención, estos se pueden convertir a amina N-óxidos por tratamiento con MCPBA y o peróxidos de hidrógeno para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, todas las aminas mostradas cubren tanto la amina mostrada como su derivado (N → O) N-óxido.

"Alquilo" incluye tantos grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal como ramificada que tiene el número específico de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆, incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo. "Haloalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos tanto de cadena lineal como ramificada saturados que tienen el número específico de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos (por ejemplo -C_vF_w donde v = 1 a 3 y w = 1 a (2v + 1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Alcoxi C₁₋₆, incluye grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, y s-pentoxi. "Cicloalquilo" incluye grupos de anillo saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. Cicloalquilo C₃₋₇ incluye grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. "Alquenilo" incluye cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo. Alquenilo C₂₋₆ incluye grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. "Alquinilo" incluye cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo. Alquinilo C₂₋₆ incluye grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo; y "contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

"Carbociclo" significa cualquier monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13- miembros estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, o aromático. Ejemplos de tales carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo,

ciclooctilo, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0] biciclononano, [4.4.0] biciclododecano, [2.2.2] biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo.

5 "Heterociclo" significa un monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros estable o anillo heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, o de 10 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El átomo de nitrógeno puede ser N, NH, o N-sustituyente en función del anillo y si, y la ubicación de cualquier sustituyente. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En un heterociclo típico, el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es superior a 1.

15 "Heteroarilo" significa un monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros estable o anillo aromático heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, o 10 miembros que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede ser N, NH, o N-sustituyente en función del anillo y si, y la ubicación de cualquier sustituyente. El número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Si el heteroarilo contiene más de un anillo, solamente uno de los anillos necesita ser aromático.

25 Ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5, 2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, phenoxathinyl, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico, apropiados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales apropiadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Puesto que los profármacos son conocidos por mejorar numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención se pueden

5 suministrar en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención se destina a cubrir profármacos de los compuestos reivindicados actualmente, los métodos de entrega de los mismos y composiciones que contienen los mismos. "Profármacos" se pretende que incluya cualquier portador unido covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre, o grupo sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

10 "Compuesto estable" y "estructura estable" significan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 "Sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión usando "sustituido" se sustituye con una selección del(los) grupo(s) indicado(s), siempre que la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es grupo ceto (esto es, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo.

20 "Tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluyen: (a) la prevención de la enfermedad-estado se produzcan en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) la inhibición del estado de enfermedad, esto es, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la enfermedad-estado, esto es, provocar la regresión del estado de enfermedad.

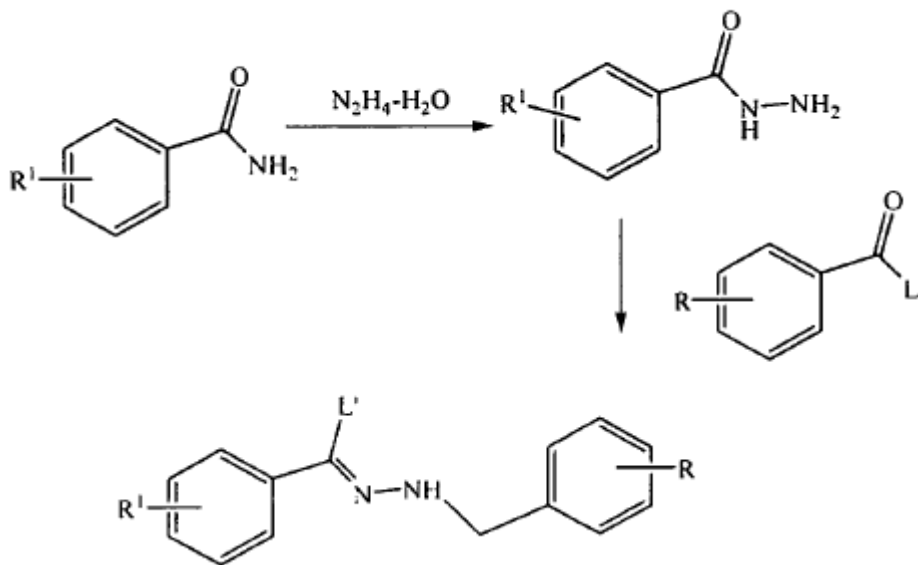
25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir un VEGFR. "Cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir un VEGFR. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antiviral o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Síntesis

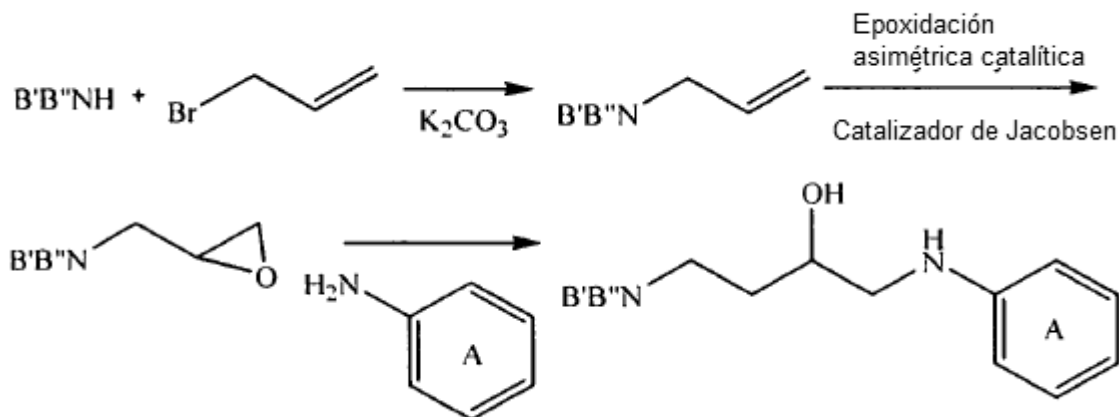
35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de maneras conocidas para un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o por variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en el arte. Las reacciones se realizan en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por los expertos en el arte de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

45 Los ejemplos de rutas de síntesis típicas para los compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-2, a continuación.

Esquema 1



Esquema 2



Utilidad

5 Se espera que los compuestos de esta invención sean útiles como agentes antitumorales, anticoagulantes para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata y de ovario).

La eficacia de algunos de los compuestos de la presente invención, tal como se determinó inhibidores de una VEGFR en un ensayo de angiogénesis in vitro, así como un ensayo del receptor de VEGF tirosina quinasa como se describe en los Ejemplos.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos incluyen compuestos adicionales de la presente invención, otros agentes antitumorales, u otros agentes que se pueden administrar ventajosamente con compuestos de la presente invención.

15 "Administrado en combinación" o "terapia de combinación" significa que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que se está tratando. Cuando se administra en combinación cada componente se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado pero suficientemente cerca en el tiempo con el fin de proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración de los compuestos de la presente invención en combinación con tal agente terapéutico adicional, puede proporcionar una ventaja de eficacia sobre los compuestos y agentes solos, y puede hacerlo al tiempo que

permite el uso de dosis más bajas de cada uno. Una dosis más baja minimiza el potencial de efectos secundarios, proporcionando de esta manera un mayor margen de seguridad.

Dosificación y formulación

5 Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas las formas de dosificación de uso bien conocidas por los expertos normales en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solas, pero generalmente se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

15 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso del cáncer.

20 Ejemplos de la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se utiliza para los efectos indicados, puede oscilar entre (a) 0.001 a 1000 mg/kg de peso corporal, (b) 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal por día, y (c) 1.0 a 20 mg/kg/día. La dosis por vía intravenosa puede variar de 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante (la dosis también se puede calcular utilizando el área de la superficie del cuerpo). Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

25 Los compuestos de esta invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales apropiados, o mediante vías transdérmicas, utilizando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

30 Los compuestos se administran por lo general en mezcla con diluyentes farmacéuticos apropiados, excipientes, o portadores (denominados colectivamente en este documento portadores farmacéuticos) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma pretendida de administración, esto es, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

35 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un portador oral, no tóxico, inerte farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier portador oral, no tóxico, inerte farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, aglutinantes apropiados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

45 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etilaspirtamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

55 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) apropiadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En

estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95% en peso basado en el peso total de la composición.

5 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Los diluyentes similares se pueden utilizar para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden tener recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

10 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

15 En general, el agua, un aceite apropiado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores apropiados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes apropiados y, si es necesario, sustancias reguladoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes apropiados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódica. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil-o propilparabeno y clorobutanol.

20 Los portadores farmacéuticos apropiados se describen en Remington the Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, un texto de referencia estándar en este campo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

Cápsulas

25 Se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura estándar, cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

30 Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Comprimidos

35 Los comprimidos se pueden preparar por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos de ingrediente activo, 0.2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98.8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Inyectable

Se puede preparar una composición parenteral apropiada para administración por inyección, agitando 1.5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución debe hacerse isotónica con cloruro de sodio y se esteriliza.

40 Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contengan 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de solución de sorbitol, USP, y 0.025 ml de la vainillina.

45 Cuando los compuestos se combinan con otros agentes antitumorales, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0.1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente 1 a 7.5 miligramos del segundo agente, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación de comprimido, los compuestos de esta invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Otras características de la invención se harán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitativas de la misma.

Ejemplos

Ensayo de angiogénesis *in vitro*

5 Las células endoteliales de la vena umbilical humana se adquirieron de Cambrex Co. (East Rutherford, New Jersey) y mantenidas en EGM (medio de crecimiento endotelial) suplementado con 2% de FBS, 0.1% de EGF, 0.1% de hidrocortisona, 0.1% de GA-1000 y 0.4% de BBE.

10 El ensayo de la morfogénesis en Matrigel se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Chemicon International). El kit ECMatrix™ se compone de laminina, colágeno tipo IV, sulfato de heparán, proteoglicanos, entactina y nidogen. También contiene diversos factores de crecimiento (TGF-β, FGF) y enzimas proteolíticas (plasminógeno, tPA, MMPs) que se producen normalmente en los tumores EHS. La condición de incubación se optimizó para formación máxima en tubo de la siguiente manera: 50 μl de EC Matrix™ se diluyeron adecuadamente en relación 9:1 con 10X solución reguladora de diluyente y se utilizaron para el recubrimiento de la placa de 96 pozos. Las placas recubiertas se incubaron a 37°C durante 1 hr., para permitir que la solución de matriz se solidifique. Mientras tanto, las HUVEC que se cultivaron durante 24 horas en EGM con 2% de FBS se tripsinizaron y se volvieron a suspender en el medio de crecimiento y se contaron las células. Después de 1 hora, la preincubación de la placa con una solución de Matrix, las HUVEC se sembraron a 10⁴ células/pozo en ausencia o en presencia de diferentes inhibidores de VEGFR (1 mM y 10 mM). Después de 8 horas de incubación a 37°C, se examinó la organización tridimensional de células (estructuras de red celular) bajo un fotomicroscopio invertido. Cada tratamiento se realizó por triplicado.

20 Las células endoteliales activadas forman redes celulares (estructuras similares a una malla) que se asemejan a los tubos capilares que brotan en el espacio estromal. La formación de estas redes celulares es un proceso dinámico, que comienza con la migración y la alineación de las células, seguido por el desarrollo de tubos capilares como estructuras, brotando de nuevas ramas y, finalmente, la formación de las redes celulares. Aunque este kit de angiogénesis *in vitro* está concebido solamente como un ensayo cualitativo, hemos hecho un intento de cuantificar el grado de angiogénesis utilizando un método de puntuación. La puntuación se basa en la medida de las redes celulares que se observaron como sigue:

Células individuales, bien separadas (+++++)

Células que comienzan a migrar y alinearse (++++)

Células que comienzan a alinear, pero no la germinación (+++)

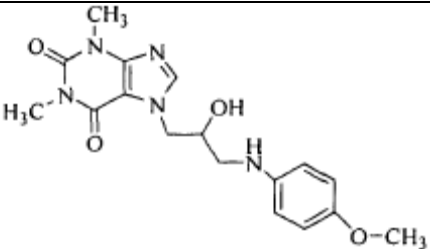
30 Brote visible (++)

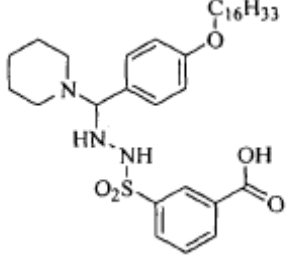
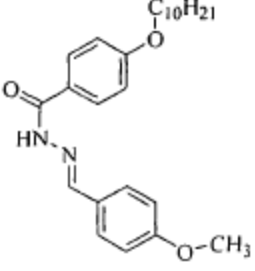
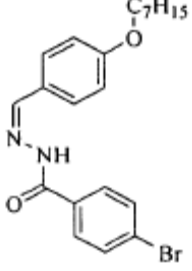
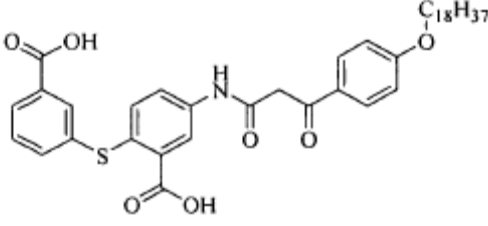
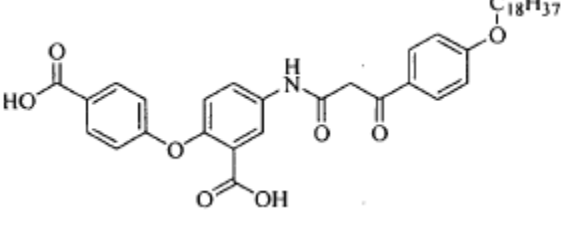
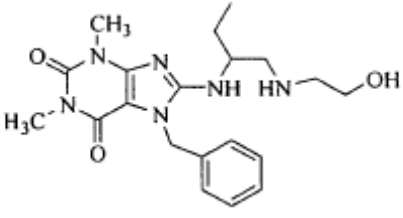
Comienza a formarse polígonos cerrados (+).

De acuerdo con nuestra valoración cualitativa, cuanto mayor sea la puntuación mayor es la eficacia del compuesto para inhibir la angiogénesis mediada por células endoteliales.

La Tabla 1, a continuación, muestra los resultados para los Ejemplos 1-6, que están disponibles comercialmente.

35 Tabla 1: Ensayo de angiogénesis *In Vitro*

Ejemplo #	Estructura	Resultados
1		+++++

2		++++
3		++++
4		+++
5		+++
6		++
7		++

El valor de EC₅₀ para el efecto antiangiogénico del Ejemplo 1 se estimó en 0.25 μ m.

Ensayo de VEGF tirosina quinasa del receptor de la actividad:

Las proteínas tirosina quinasas (PTK) realizan un papel fundamental en las vías de transducción de señales que controlan la proliferación, diferenciación, metabolismo y apoptosis celular. La fosforilación de proteínas por las PTK es esencial para la regulación de estos mecanismos y defectos biológicos en estas vías puede resultar en un número de enfermedades humanas, incluyendo cáncer. El aspecto importante de estas enzimas en la regulación celular se acentúa por el hecho de que ha sido identificado para un gran número de quinasas un producto de oncogén viral correspondiente. La actividad de la proteína tirosina quinasa se asocia a menudo con los receptores de membrana de las proteínas tirosina quinasas (por ejemplo, receptor de EGF-, PDGF-, CFS-, IGF-1 y de la insulina) y tirosina quinasas no receptoras solubles (por ejemplo p60c-Src, yes, lck, lyn, fyn). El ensayo de la actividad PTK permite la purificación y caracterización de proteínas tirosina quinasas, elucidación de sus funciones biológicas, así como ayudar en el desarrollo de inhibidores específicos de las PTK. Ensayo de actividad de la tirosina quinasa de CHEMICON no radiactivo proporciona un método simple, conveniente y específico para la cuantificación y determinación comparativa de una amplia gama de las PTK. Ensayos de tirosina quinasas de los receptores solubles y, selección de inhibidores *in vitro* y el estudio de la regulación de PTK se pueden realizar con este ensayo. Nuestro ensayo es inmunoprecipitación compatible y no reaccionan de forma cruzada con las serina/treonina quinasas.

El Kit de ensayo de actividad de la tirosina quinasa no radiactivo consiste en un sustrato de péptido biotinilado sintético, un fosfopéptido biotinilado, anticuerpo monoclonal de fosfotirosina purificado específico conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) y otros componentes necesarios para llevar a cabo ensayos basados en ELISA 96. El sustrato biotinilado sintético, poli [Glu: Tyr], 4:1 contiene varios residuos de tirosina y puede ser fosforilada por una amplia gama de PTK. Después de inactivar la reacción de la enzima con un inhibidor, los sustratos tanto fosforilados como desfosforilados se inmovilizan mediante la unión a la placa recubierta con estreptavidina. La fracción de sustrato fosforilado se visualizó utilizando un anticuerpo monoclonal de fosfotirosina conjugado con HRP y una reacción subsiguiente del sustrato cromogénico. La cantidad de fosfato incorporado en el sustrato de tirosina quinasa se determina utilizando la curva estándar de fosfopéptidos. La mezcla de ensayo y el inicio de la reacción se pueden preparar mediante la adición de 10 µl de solución de ATP/MgCl₂. La mezcla de reacción se preincubó a 30°C. El tiempo de reacción depende de la tirosina quinasa individual y se estandarizó. La reacción enzimática se terminó mediante la adición de 10 µl de inhibidor de la quinasa, tales como EDTA 120 mM. Después de la terminación, 50 µl de la mezcla de reacción se transfirieron a los pozos de tira recubierta con estreptavidina y se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Los pozos se lavaron cuatro veces con 1X solución reguladora de lavado y a continuación se adicionaron a cada pozo 200 µl de solución reguladora de bloqueo y se incubó a 37°C, durante 30 minutos. Después de retirar la solución reguladora de bloqueo, se adicionaron a cada pozo 100 µl de conjugado diluido de HRP anti-fosfotirosina ratón y se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Los pozos se lavaron cuatro veces con 1X solución reguladora de lavado y luego se adicionaron 100 µl de solución de sustrato TMB y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 5-15 minutos. La reacción de ensayo se terminó mediante la adición de 100 µl de solución de parada y, finalmente, se midió la absorbancia en un lector de microplacas estándar a 450 nm.

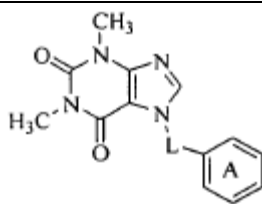
Después de probar los efectos anti-antigénicos del Ejemplo 1, se midió la capacidad de este compuesto para inhibir la actividad de la tirosina quinasa unidas a VEGFR. La actividad de VEGFR se midió por inmunoprecipitación específicamente del lisado celular utilizando el anticuerpo específico de VEGFR (Upstate, VA) y midiendo su actividad utilizando el ensayo de PTK. El Ejemplo 1 fue capaz de inhibir la actividad de la tirosina quinasa asociada con VEGFR, y el nivel de inhibición aumentó a medida que la concentración del compuesto aumenta. Se determinó que la IC₅₀ para la inhibición de VEGFR quinasa era 0.4 µM.

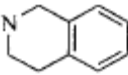
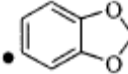
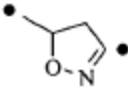
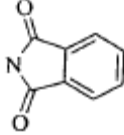
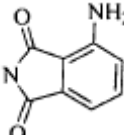
Además de la inhibición de la angiogénesis bajo condiciones *in vitro*, el Ejemplo 1 también produjo citotoxicidad hacia las líneas celulares de carcinoma de mama, GI-101A y MCF-7.

Entre los ejemplos representativos que no forman parte de la presente invención incluyen aquellos en las siguientes tablas.

Tabla 2

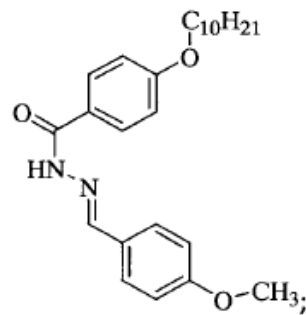
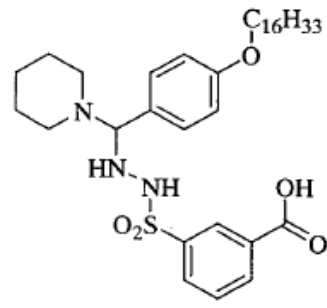
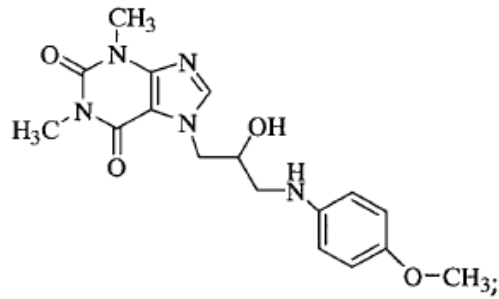
Ej. #	L	A
1.	CH ₂ C(O)OCH ₂	Fenil
2.	CH ₂ C(O)NHCH ₂	4-Cl-fenil



3.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$	
4.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$	4-NH ₂ SO ₂ -fenil
5.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$	4-CH ₃ O-fenil
6.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$	
7.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$	2-CH ₃ O-fenil
8.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$	Fenil
9.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2$	Fenil
10.	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}$	3-CH ₃ -fenil
11.	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}$	4-Cl-fenil
12.	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$	Fenil
13.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	Fenil
14.		4-Br-fenil
15.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$	
16.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$	3,4-Di-CH ₃ O-fenil
17.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{fenil})$	Fenil
18.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHNH}$	2,4-Di-NO ₂ -fenil
19.	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$	

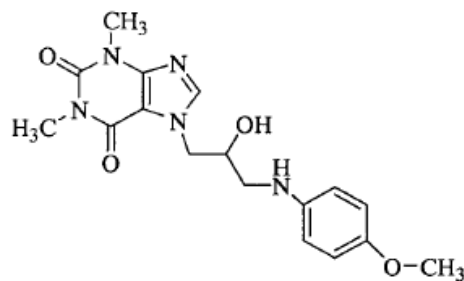
Reivindicaciones

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



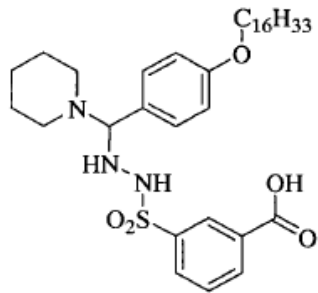
5 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.

2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



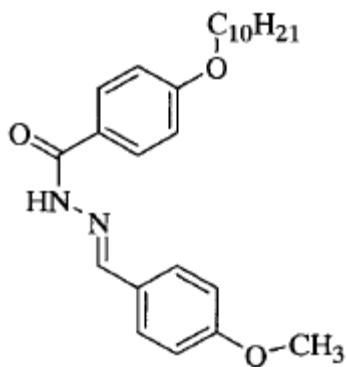
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



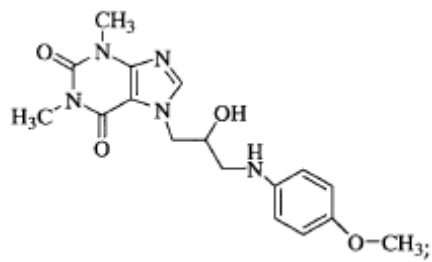
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

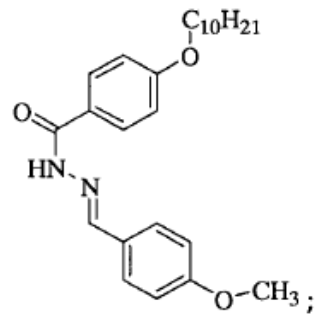
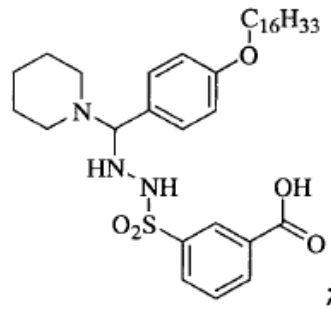
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto seleccionado del grupo que consiste en





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata, y de ovario.