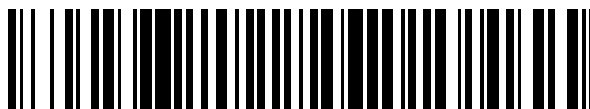


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 139**

51 Int. Cl.:

C07D 233/94 (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2008 PCT/EP2008/007367**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009 WO09046804**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008 E 08801940 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2193122**

54 Título: **Derivados de imidazol**

30 Prioridad:

05.10.2007 DE 102007047738

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

14.02.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHULTZ, MELANIE;
SCHIEMANN, KAI;
BOTTON, GÉRARD;
BLAUKAT, ANDREE y
KOBBER, INGO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 601 139 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol

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

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

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

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

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

30 Sorprendentemente, se ha comprobado que los compuestos de acuerdo con la invención producen una inhibición específica de la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial de la autotaxina. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran preferentemente una ventajosa actividad biológica que puede ser comprobada fácilmente en los ensayos aquí descritos a modo de ejemplo. En los ensayos de este tipo, los compuestos de acuerdo con la invención muestran y producen preferentemente un efecto inhibitorio que usualmente se documenta a través de valores IC50 en un rango apropiado, preferentemente en el rango micromolar y con mayor preferencia en el rango nanomolar.

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

40 Del modo antes indicado, los efectos del compuesto acorde a la invención son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos de acuerdo con la invención son de utilidad en la profilaxis y/o el

tratamiento de enfermedades que son influenciadas a través de una inhibición de una o varias pirofosfatasa y/o fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial de autotaxina.

Por tanto, son objeto de la presente invención compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o como componentes activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos de acuerdo con la invención para producir un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas.

Es posible demostrar que los compuestos de acuerdo con la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsters, conejos, caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

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

ESTADO DEL ARTE

Los compuestos que tienen la capacidad de inhibir la autotaxina se encuentran descritos en Peng y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (17, 2007, páginas 1634-1640). Los compuestos allí descritos representan análogos de lípidos que estructuralmente no presentan características en común con los compuestos de acuerdo con la invención. En la solicitud FR 2889190 se describen otras imidazol - carboxamidas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Como el estado del arte más próximo se consideran las solicitudes WO2007/014619 y EP 1 258 484. En la solicitud WO2007/014619 se describen derivados de imidazolcarboxamida para inhibir la fructosa 1,6-bisfosfatasa para el tratamiento de pacientes con síndrome de resistencia a la insulina. En la solicitud EP 1 258 484 se describen compuestos de isoxazol y tiazol para la utilización como antagonista receptor del ácido lisofosfatídico (LPA) para el tratamiento de pacientes con enfermedades de proliferación celular, enfermedades inflamatorias, enfermedades renales, trastornos nerviosos y obstrucción arterial.

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

También los solvatos se consideran dentro de los compuestos de acuerdo a la invención mencionados.

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

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

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

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

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

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

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

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

El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90° y en especial entre unos 0° y unos 70°.

Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los 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; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglícol o etilglícol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

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

Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos. Generalmente, los eductos también pueden adquirirse a través del comercio.

De manera preferente la reacción se logra en presencia de un agente de deshidratación, como por ejemplo de una carbodiimida, como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además propano ácido fosforoso anhídrido (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

Por lo general, la reacción tiene lugar en presencia de un medio fijador de ácido, de forma preferente en presencia de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina.

También puede ser conveniente agregar un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, y en especial entre 0° y unos 70°.

Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los 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; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglícol o etilglícol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

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

Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes bases y ácidos orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los

compuestos, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y

N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos. En el caso de determinados compuestos, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

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

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como halogenuros de alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; alquil sulfatos $Di(C_1$ - C_4), por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; halogenuros de alquilo (C_{10} - C_{18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden producirse tanto compuestos de acuerdo con la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma limitativa.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos se producen debido a que la forma base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres. Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos mencionados de acuerdo con la invención, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o como aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

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

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

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

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención mencionado, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de componente activo por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, el peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se consideran como preferentes aquellas formulaciones de unidades de dosis que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

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

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

Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol,

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

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

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

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

Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención, así como las sales y solvatos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoilo. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliacetal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuesto de acuerdo con la invención mencionados depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato del compuesto puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente. Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención mencionado y/o sus estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

50 Se consideran preferentes, pero no de forma exclusiva, los medicamentos de la tabla 1, combinados con los compuestos mencionados de acuerdo con la invención. Una combinación de acuerdo con la invención mencionada

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Dacarbazina Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina
	5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxiciditina Metotrexato Idatrexato	Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilnicitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-Hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

Tabla 1 (continuación)

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

Tabla 1 (continuación)

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

Tabla 1 (continuación)

Inmunomoduladores <i>n</i>	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna - adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona- caproato	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina
	Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1 (continuación)

Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutathione-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore) 3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
--------------------	---	--

	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozaína Temozolomida Dacarbazina Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalato platino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina
	5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilcitidina (Taiho)

Tabla 1 (continuación)

Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-Hidroxycamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubicidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino-doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxano) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott)
	Vinblastina Vincristina Vinoelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (hormona Teikoku) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)

Tabla 1 (continuación)

Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de síntesis de timidilato	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafofamida (Baxter International) Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionaframib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metalproteinasa Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/Antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)

Tabla 1 (continuación)

Inmunomoduladores <i>n</i>	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna - adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Ethinilestradiol Clotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona- caproato	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina
	Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1 (continuación)

Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutathione-S transferasa, Telik)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore) 3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo)

	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
--	--	--

- Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención mencionados se combinan con los agentes anticancerígenos conocidos: Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: Moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia han sido descritos en el ámbito científico (véase la solicitud WO 00/61186). Los "moduladores de receptor de estrógeno" hacen referencia a compuestos que perjudican o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno figuran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7- (2,2,- dimetil-1- oxopropoxi- 4- metil- 2- [4- [-2, (1- piperidinil) etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3 il] fenil-2,2- dimetilpropanoato, 4, 4'-dihidroxibenzofenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.
- El término "moduladores de receptor de andrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de andrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno figuran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 α - reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.
- El término "moduladores de receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de retinoides con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de retinoide de esta clase figuran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, 13- cis- ácido retinoico, 9- cis- ácido retinoico, α - difluorometilornitina, ILX23-7553, trans- N-(4'- hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.
- El término "agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que, en primer lugar, a través de un efecto directo sobre la función celular, conducen a la muerte de la célula, o a compuestos que inhiben la meiosis de la célula o interfieren en la misma; entre éstos figuran agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.
- Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosílato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2-metilpidrina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano-1,6,- diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilspermina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxundecil)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino -3'- morfolino- 13- desoxo -10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi-3- desamino- 3- aziridinil-4- metilsulfonil-daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.
- Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'- desoxi-8'-norvincalucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) benzolsulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t- butilamida, TDX258 y BMS188797.
- Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-oexo- bencilidencartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-

etil-5-fluor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxo)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluormetil-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutaminico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido acético 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, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído semicarbazona.

Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

Los compuestos de acuerdo con la invención se consideran como especialmente preferentes para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tumorales.

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados se consideran aún más preferentes para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

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

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

Espectrometría de masas (MS): EI (choque de electrones- ionización) M⁺

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

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

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

Método LC/MS:

Disolvente A: agua + 0,1 % TFA

Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % TFA

Flujo: 2,4 ml/min

5 Gradiente: 0,0 min 4 % B

2,6 min 100 % B

Columna: Chromolith® Speed ROD RP-18e 50-4, 6 mm

Método HPLC:

Disolvente A: agua + 0,1 % TFA

10 Disolvente B: acetonitrilo + 0,08 % TFA

Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 - 0,5 min 100 % A

0,5 - 3,5 min en 100 % B

3,5 - 4,5 min 100 % B

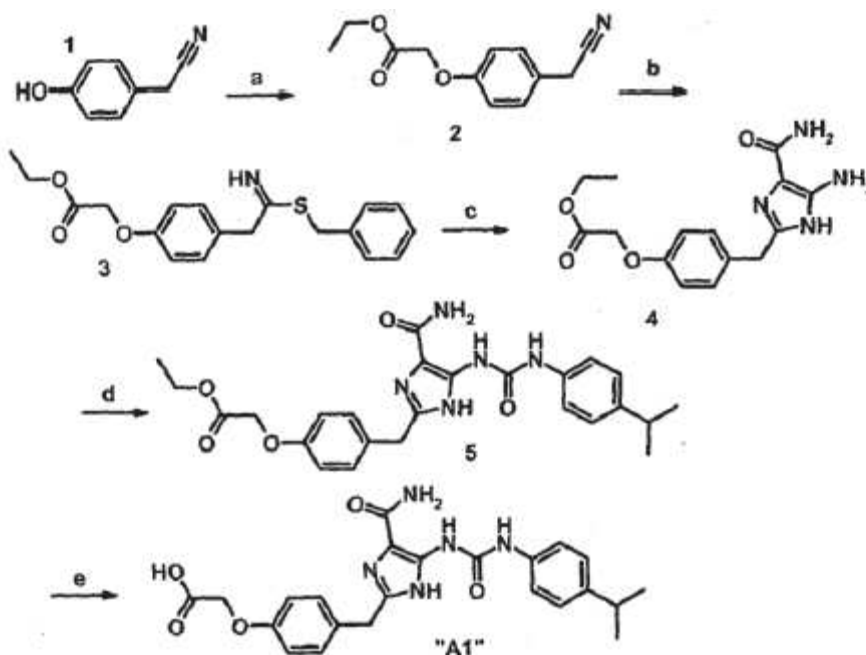
15 4,5 - 4,6 min en 100 % A

4,6 - 5,0 min 1000 % A

Columna: Si-ROD® UM9423/100, 3 mm

Ejemplo 1

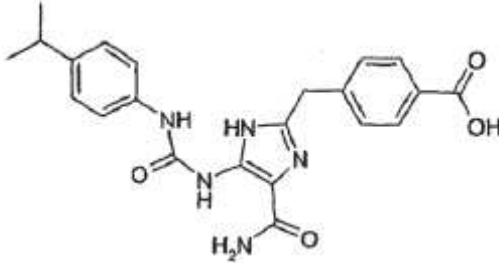
20 La síntesis de ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi)- acético ("A1") tiene lugar de forma análoga al siguiente esquema

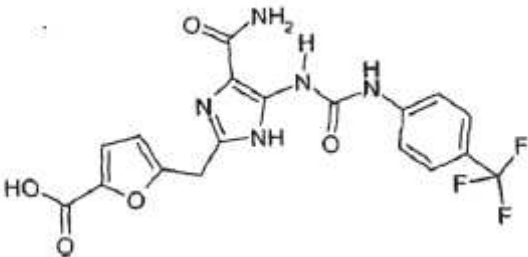
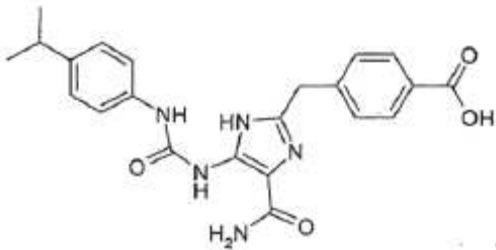


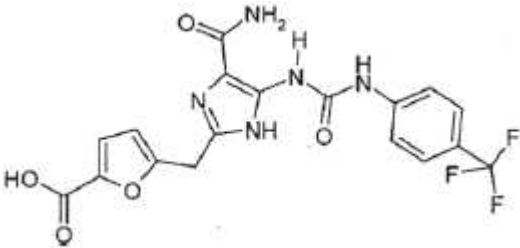
- 5 a. El compuesto 1 (13 g, 97,6 mmol) se coloca en acetonitrilo (150 mL), se agregan carbonato de potasio (16,2 g, 117 mmol), yoduro de sodio (1,5 g, 9,8 mmol) y bromoacetato de etilo (11,9 ml, 107,4 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión pardusca se calienta a reflujo durante 6 horas y después continúa agitándose 18 horas a temperatura ambiente. Se produce una solución amarillenta con precipitado incoloro. La mezcla de reacción se mezcla con agua, donde el precipitado se separa y la fase acuosa se extrae 2 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan 2 veces con agua, se secan mediante sulfato de magnesio y se concentran. Después del secado del precipitado producido se obtienen 21,2 g (96,7 mmol, 99%) del compuesto 2, el cual se hace reaccionar nuevamente sin purificarse de forma adicional.
- 10 b. El compuesto 2 (3,7 g, 17 mmol) y 2 ml de bencil mercaptano (17 mmol) se colocan en 50 ml de éter absoluto y se enfrían hasta alcanzar 10 °C. A esa temperatura, gas de cloruro de hidrógeno es conducido cuidadosamente a través de la solución durante 30 minutos. La carga es calentada hasta alcanzar la temperatura ambiente y continúa agitándose durante 16 horas. A continuación, el precipitado producido se separa por filtración y se lava con éter dietílico. De este modo se aíslan 5,8 g (3,5 mmol, 21%) del producto 3 deseado, como sustancia sólida incolora.
- 15 c. El compuesto 3 (1 g, 2,6 mmol), 2-ciano-acetamida (261 mg, 2,6 mmol) y bicarbonato de sodio (221 mg, 2,6 mmol) se mezclan en un recipiente para microondas en 20 ml de THF absoluto, el recipiente se cierra y se calienta durante 10 minutos en un microondas hasta alcanzar 100 °C. Se produce una sustancia sólida incolora que puede precipitar. La solución sobrenadante se quita cuidadosamente, el precipitado se suspende en THF absoluto nuevo, se deja precipitar nuevamente y la solución sobrenadante se retira. Este proceso se repite una vez más. El precipitado se seca primero expuesto al aire y después se seca al vacío. Se obtienen 702 mg (1,8 mmol, 69 %) del compuesto 4 como sustancia sólida incolora.
- 20 d. El compuesto 4 (200 mg, 0,6 mmol) se disuelve en piridina (5 ml). Se agregan 129 µL (0,8 mmol) de p- isopropil isocianato y la mezcla de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente. Se concentra en el evaporador rotativo y a partir del residuo marrón, con la ayuda del HPLC preparativo, se obtiene el compuesto 5 purificado como sustancia sólida de color marrón (41 mg, 0,07 mmol, 12 %).
- 25 e. El compuesto 5 (150 mg, 0,3 mmol) se disuelve en 4 ml de dioxano en un recipiente para microondas y se mezcla con 0,6 ml de 1 N NaOH. Se calienta durante 10 minutos en el microondas hasta alcanzar 100°C. Se deja enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico; el producto crudo se distribuye entre agua y éster acético. La fase acuosa se extrae dos veces con éster acético y las fases orgánicas combinadas se lavan después con solución saturada de cloruro de sodio, se seca mediante sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo así obtenido se purifica nuevamente en el HPLC preparativo.
- 30

Se obtiene el producto "A1" (6 mg, 4%) como sustancia sólida incolora; [M+H⁺] 452.19; Rt HPLC 2.61 [min].

Los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mencionados se obtienen de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A2"	Ácido 4-{4-carbamoi-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	422.18	2.61
			
"A3"	Ácido 4-{5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-4-carbamoi-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	436.19	2.73

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
¹ H-NMR (MeOD): δ [ppm] = 0.95 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.16 (2, 2H), 7.12 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.35 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.41 (bd, J = 7Hz, 2 H), 8.01 (bd, J = 7Hz, 2H)			
"A4"	Ácido 4-[4-carbamoil-5-(3-hexil-ureido)-1 H-imidazol-2- ilmetil]-benzoico	388.19	2.47
"A5"	ácido 4-[4-carbamoil-5-(3-p-tolil-ureido)-1H-imidazol-2-ilmetil]-benzoico	394.14	2.41
"A6"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico	414.09	2.49
"A7"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico	408.16	2.53
"A8"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	428.1	2.65
"A9"	ácido 4-{5-[3-(4-butoxi-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico	452.19	2.65
"A10"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- furan-2-carboxílico	438.09	2.57
			
			
"A6"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico	414.09	2.49
"A7"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico	408.16	2.53

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A8"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	428.1	2.65
"A9"	ácido 4-{5-[3-(4-butoxi-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	452.19	2.65
"A10"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- furan-2-carboxílico	438.09	2.57
			
"A11"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- furan-2-carboxílico	398.14	2.51
"A12"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico	412.15	2.6
"A15"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	448.12	2.61
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.10 (bs, 2H), 7.07 (bm, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.64 (bs, 4H), 7.88 (bm, 2H), 9.06 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H)			
"A30"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- furan-2-carboxílico	404.07	2.46
"A31"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(2,4,6-trimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico	412.15	2.27
"A34"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(2-fluor-5-trifluormetilfenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- furan-2-carboxílico	456.09	2.57
"A35"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-2-trifluormetilfenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico	472.06	2.61
"A38"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	478.13	2.57
"A39"	ácido (4-{5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1 H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	466.2	2.71
"A40"	ácido {4-[4-carbamoil-5-(3-p-tolil-ureido)-1 H-imidazol-2- ilmetil]-fenoxi}- acético	424.15	2.39
"A41"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1 H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	444.1	2.47
"A42"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	438.17	2.51

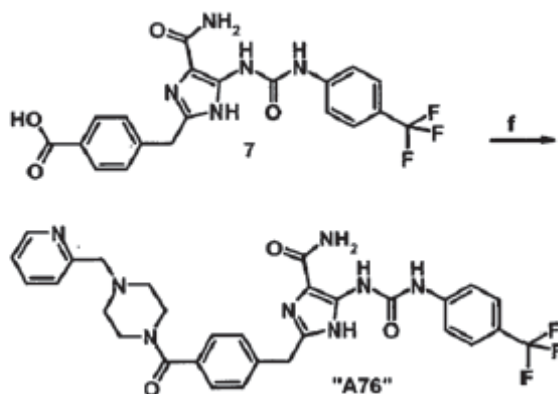
ES 2 601 139 T3

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A43"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-pentil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	480.22	2.8
"A49"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético	464.11	2.66
"A50"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético	464.11	2.68
"A51"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético	438.17	2.7
"A54"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético	424.15	2.65
"A55"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(2-fluor-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético	482.1	2.6
"A56"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético	478.13	2.6
"A57"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético	452.19	2.73
"A60"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético	438.17	2.57
"A61"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético	438.17	2.65
"A62"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético	458.12	2.66
"A66"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- tiofeno-2-carboxílico	454.07	2.61
"A68"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- tiofeno-2-carboxílico	428.13	2.63
"A70"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- tiofeno-2-carboxílico	420.05	2.53
"A71"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico	414.12	2.48
"A72"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- tiofeno-2-carboxílico	414.12	2.54
"A74"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- tiofeno-2-carboxílico	434.06	2.49
"A93"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	464.11	2.61
"A97"	a partir de "A96" a través de reducción con polvo de Fe/NH ₄ Cl: 2-(4-amino-bencil)5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]- 1H-imidazol-4-carboxamida	419.14	2.39

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A102"	ácido 4-[4-carbamoi-5-(3-tiofen-2-il-ureido)-1H-imidazol-2-ilmetil]-benzoico	386.08	2.27

Ejemplo 2

La síntesis de 2-[4-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida ("A76") tiene lugar de forma análoga al siguiente esquema



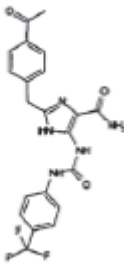
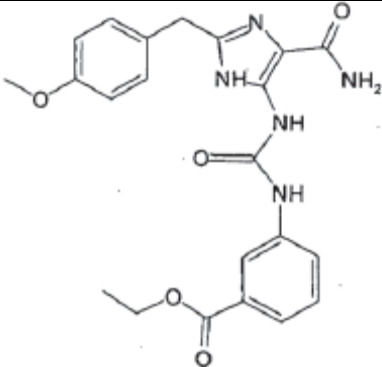
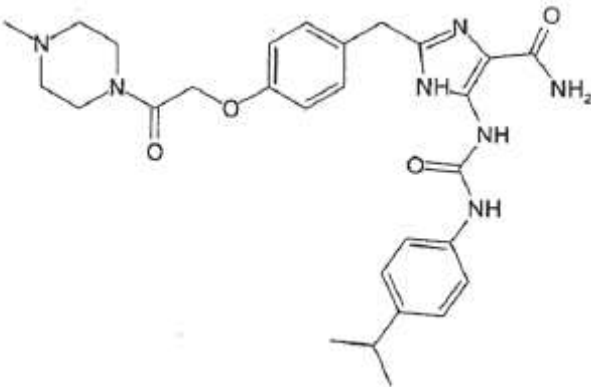
f. El compuesto 7 (100 mg, 0,2 mmol) se disuelve en 10 ml de DMF y 0,1 ml de DIPEA. A continuación se agregan EDCI (64 mg, 0,3 mmol) y HOBt (60,4 mg, 0,4 mmol) y se mezcla con 1-(2-piridilmetil)-piperazina (44 mg, 0,2 mmol). La carga de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Todos los componentes volátiles se separan en vacío y a partir del residuo, mediante HPLC preparativo, el producto deseado "A76" se aísla como sustancia sólida de color amarillo (57 mg, 39%).

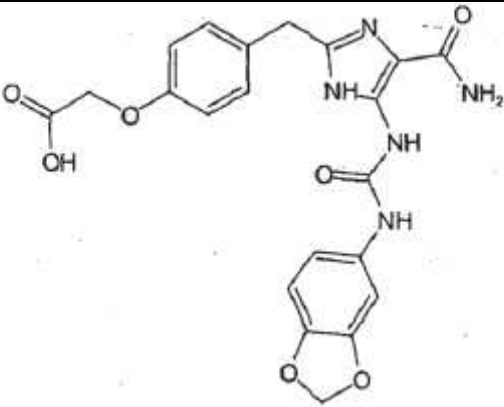
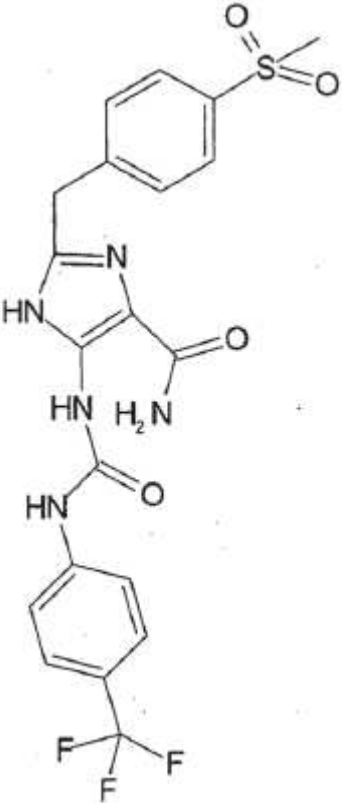
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

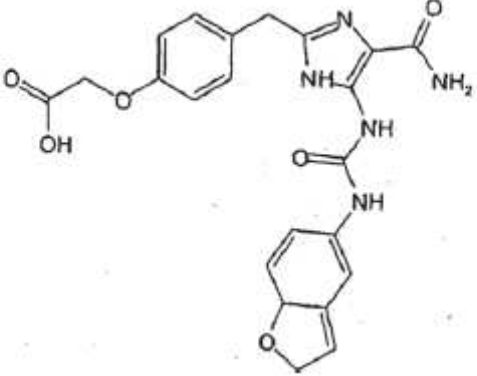
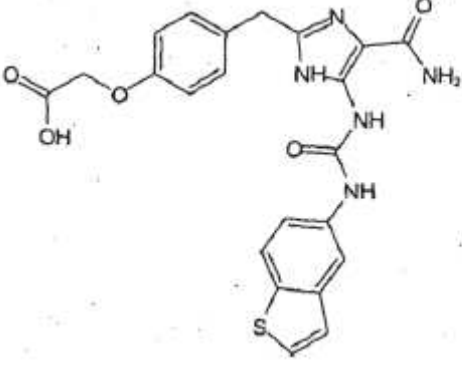
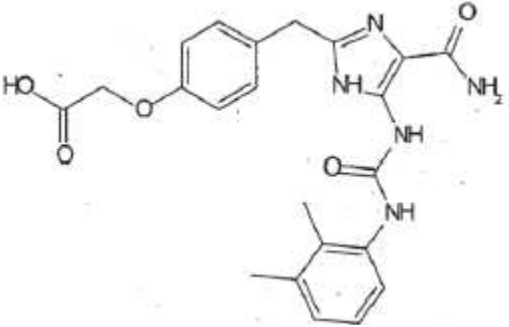
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A84"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-(metilfenilcarbamoil)-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida		
		515.23	2.98
"A85"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida	508.26	2.58
"A90"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-(metil-propil-carbamoil)-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida	481.25	2.91
"A91"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-[4-(2-hidroxy-etil)-piperidin-1-carbonil]-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida	537.27	2.73

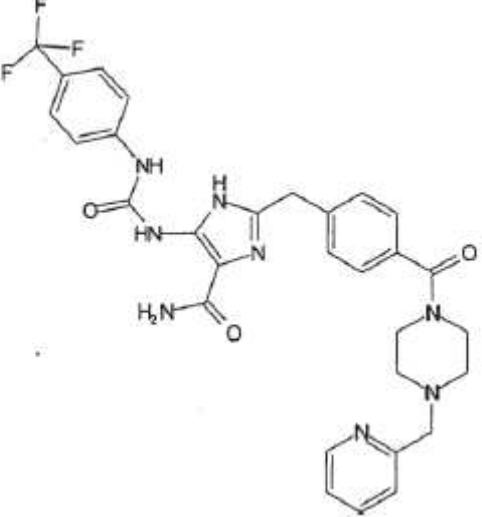
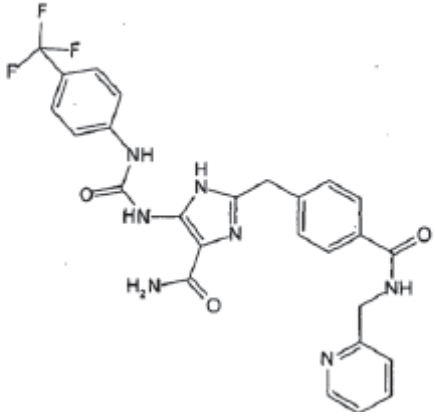
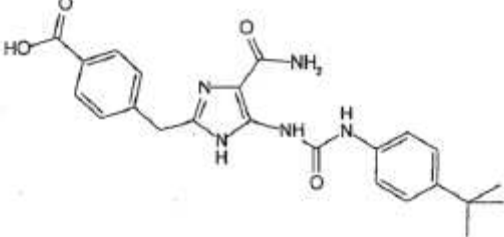
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"A94"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxamida	505.25	2.75

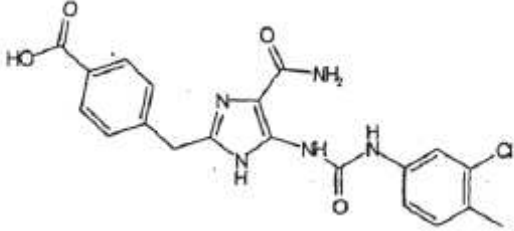
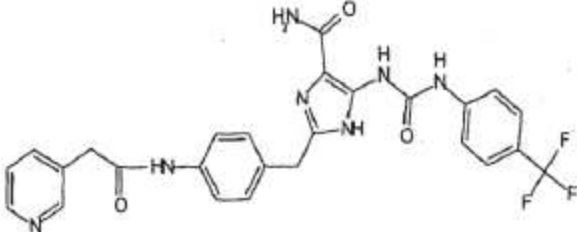
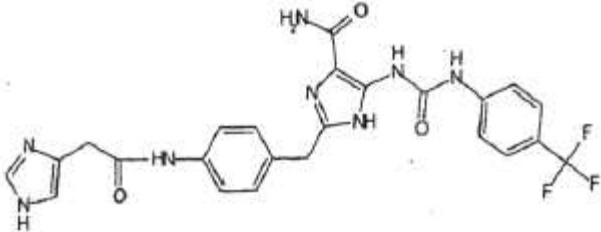
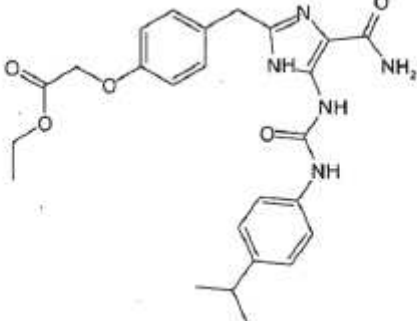
Los siguientes compuestos pueden ser producidos mediante métodos conocidos por el experto. Preferentemente se producen según los métodos de síntesis del ejemplo 1 y 2, de los compuestos antes mencionados:

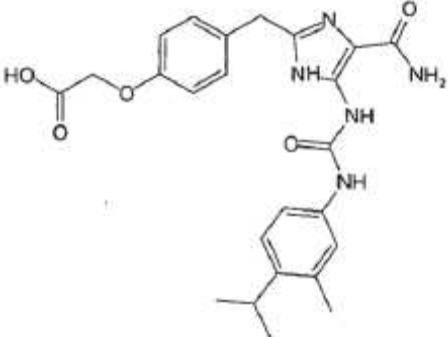
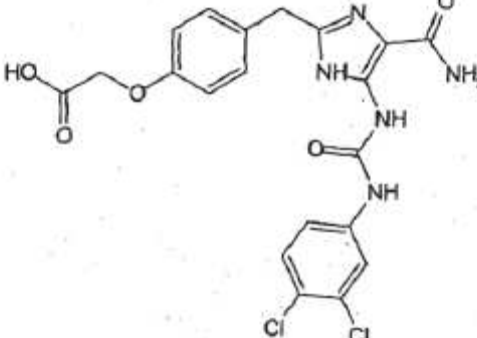
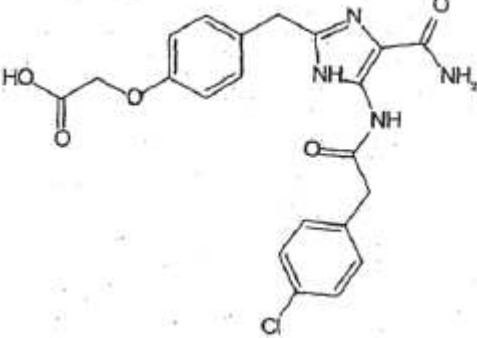
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B1"	 2-(4-acetil-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1 H-imidazol-4-carboxamida	446	
"B7"	 éster de ácido 3-[3-[5-carbamoyl-2-(4-methoxy-bencil)-3H-imidazol-4-yl]-ureido]- benzoico	438	2.65
"B10"	 5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi]-bencil]-1H-imidazol-4 carboxamida	535	2.44
	5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi]-bencil]-1H-imidazol-4 carboxamida		

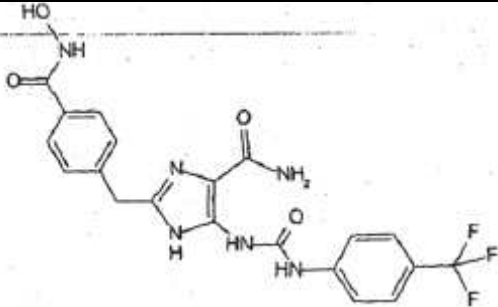
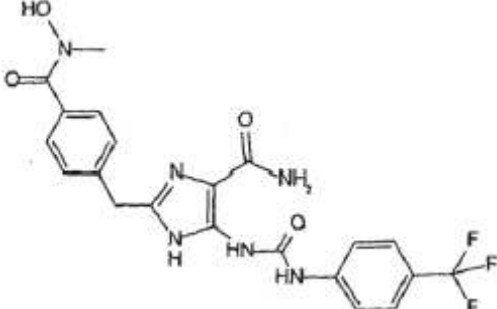
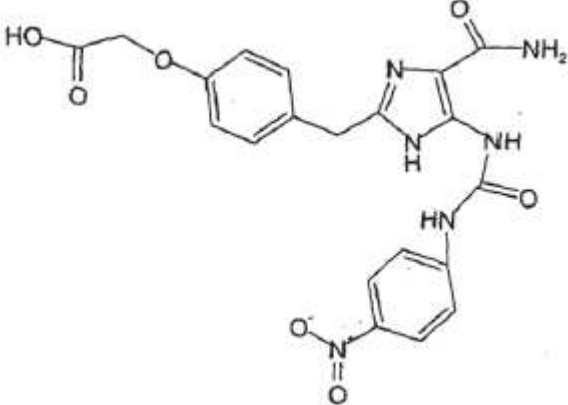
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B11"	 ácido {4-[5-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi}-acético	454	2.29
"B12"	 2-(4-metansulfonil-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida	482	

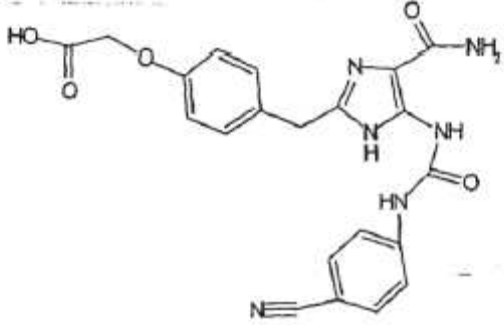
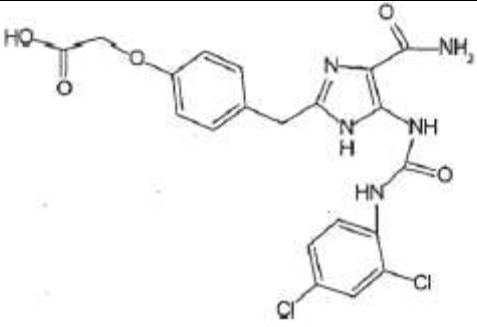
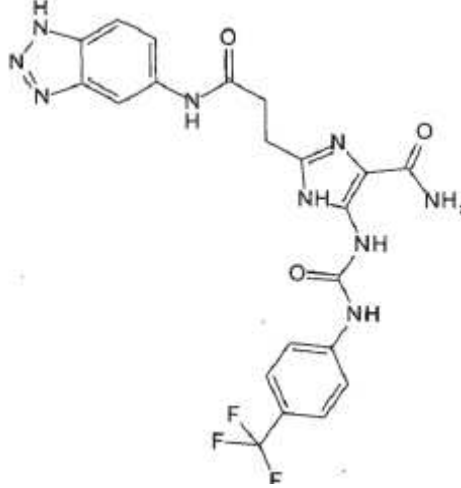
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B19"	 ácido (4-{4-carbamoyl-5-[3-(2,7a-dihidro-benzofuran-5-il)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acético	452	2.24
"B20"	 ácido {4-[5-(3-benzo[b]tiofen-5-il-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi}-acético	466	2.46
"B25"	 ácido (4-{4-carbamoyl-5-[3-(2,3-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acético	438	2.39

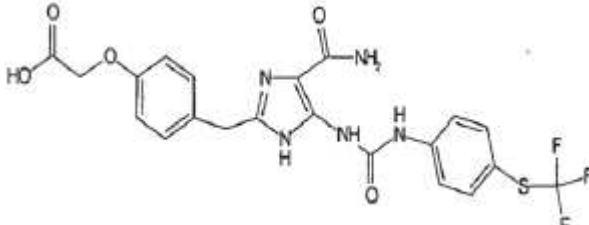
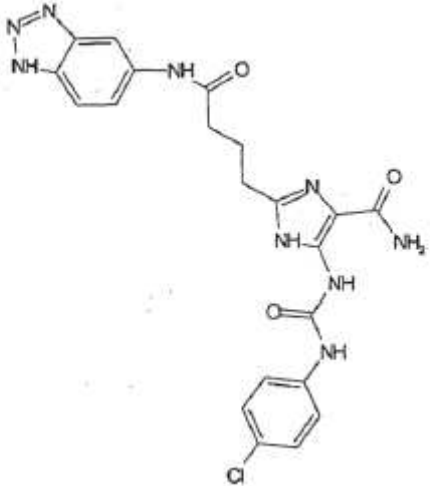
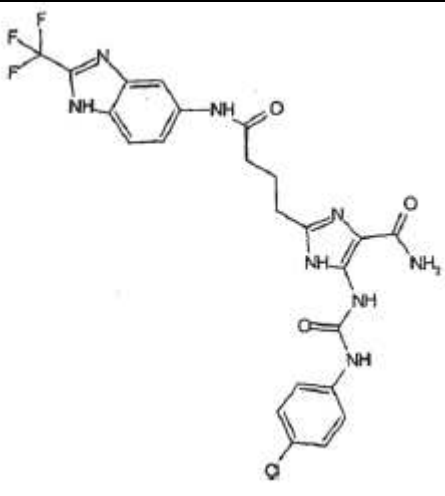
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en Método)
"B28"	 2-[4-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-5-[3-(4- trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida	608	2.45
"B30"	 2-[4-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-bencil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida	538	2.45
"B31"	 ácido 4-[5-[3-(4-tert-butil-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1 H-imidazol-2-ilmetil]-benzoico	436	2.61

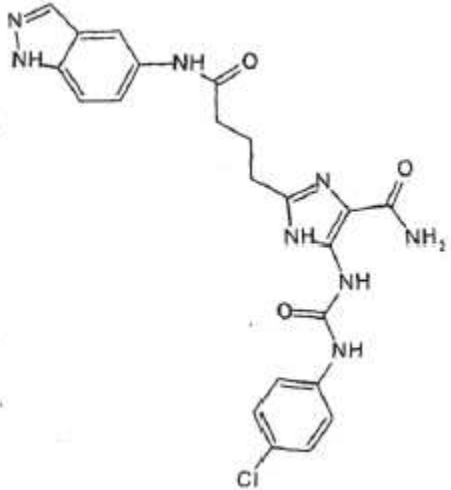
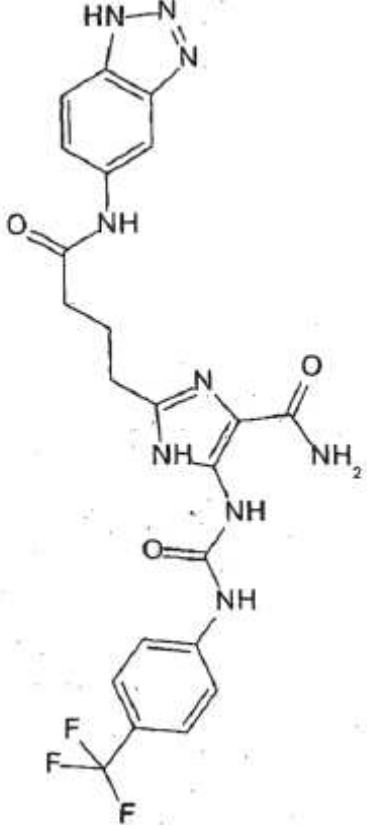
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en Método)
"B33"	 ácido 4-{4-carbamoyl-5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico	429	2.57
"B34"	 2-[4-(2-piridin-3-il-acetilamino)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida	538	2.51
"B35"	 2-[4-(2-1H-imidazol-4-il-acetilamino)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida	527	2.49
"B36"	 (4-{4-carbamoyl-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acetato de etilo	481	2,81

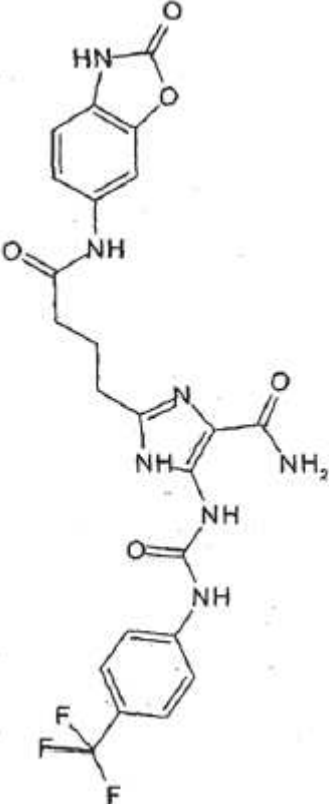
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B44"	 ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-3-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	467	2.61
"B51"	 ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	479	2.59
"B52"	 ácido (4-{4-carbamoil-5-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	444	2.39

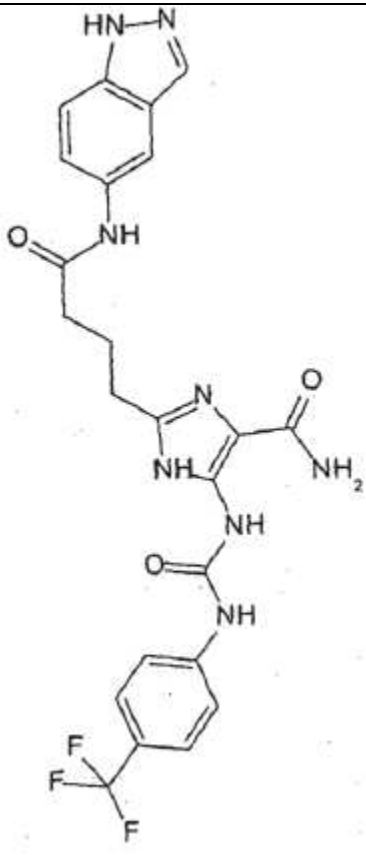
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B53"	 2-(4-hidroxicarbamoil-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida	463	2.42
"B54"	 2-[4-(hidroxi-metil-carbamoil)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida	477	2.48
"B55"	 ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-nitro-fenil)-ureido]-1H-imidazo)-2- ilmetil}-fenoxi)- acético	455	2.65

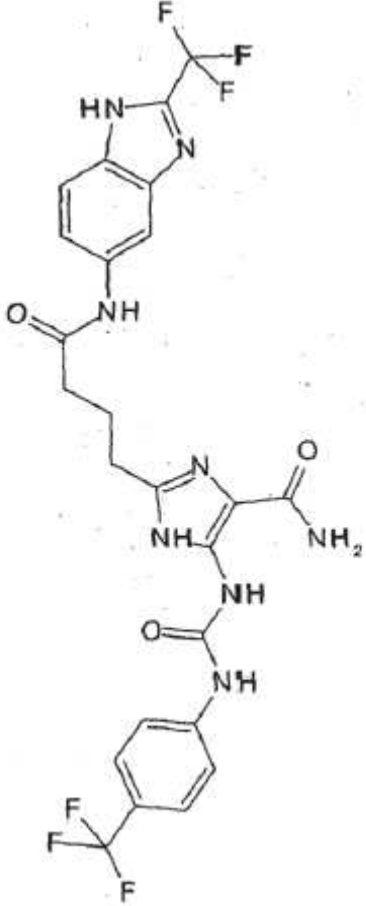
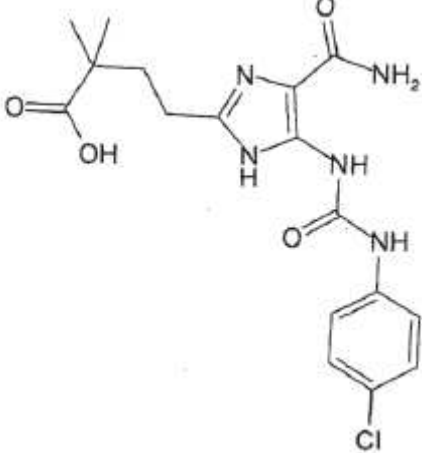
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B56"	 ácido (4-{4-carbamoyl-5-[3-(4-ciano-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	435	2.04
"B57"	 ácido (4-{4-carbamoyl-5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético	479	3.02
"B62"	 2-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-etil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida	502	2.70

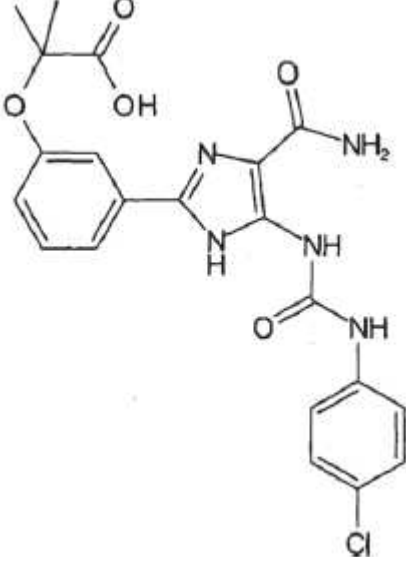
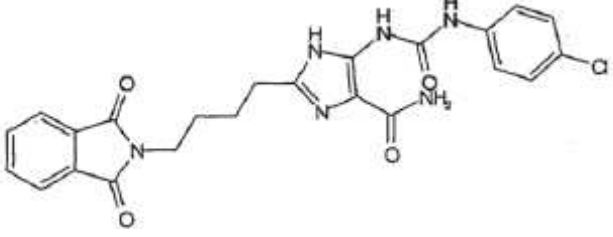
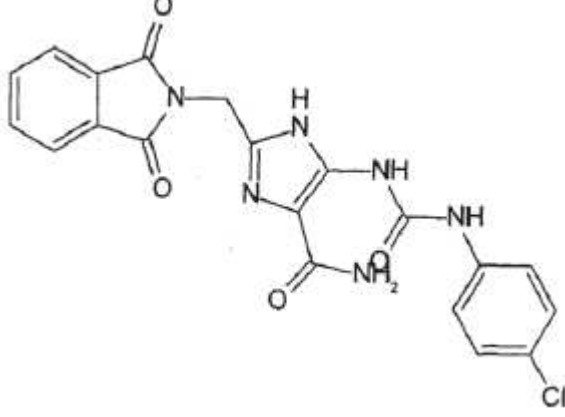
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B64"	 ácido (4-{4-carbamoyl-5-[3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-1Himidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acético	510	3.06
"B65"	 ácido 2-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-5-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxílico	483	2.53
"B66"	 ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[3-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-1H- imidazol-4- carboxílico	550	2.71

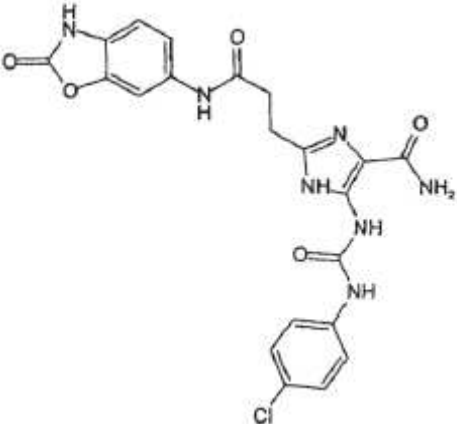
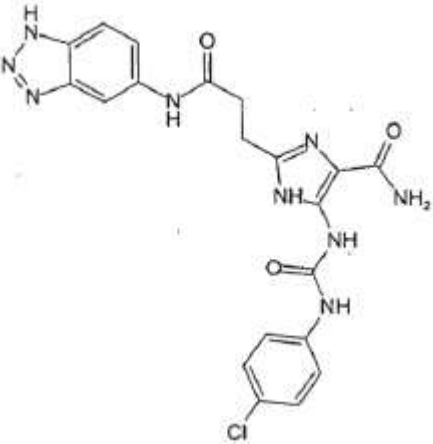
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B67"	 ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[3-(1H-indazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-1H-imidazol-4- carboxílico	482	2.55
"B70"	 ácido 2-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-propil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico	516	2.70

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B71"	 ácido 2-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-propil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico	532	2.72

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B72"	 ácido 2-[3-(1H-indazol-5-ylcarbamoyl)-propil]-5-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico	515	2.72

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B73"	 ácido 2-[3-(2-(4-(trifluorometil)-fenil)-ureido)-1H-imidazol-5-ilcarbamoi]-propil]-5-[3-(4-(trifluorometil)-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico	583	2.87
"B74"	 ácido 2-[2-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoi)-etil]-5-[3-(4-(trifluorometil)-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico	518	2.74

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B76"	 ácido 2-(3-{4-carbamoyl-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico	459	3.17
"B77"	 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4- carboxamida	482	3.04
"B78"	 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4- carboxamida	440	3.08

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT en min) Método
"B79"	 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-carboxamida	485	2.60
"B80"	 2-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etil]-5-[3-(4-clorofenil)- ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida	469	2.58

Datos farmacológicos

Inhibición de autotaxina (prueba de enzima)

Nº del compuesto	IC50
"A2"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A

Nº del compuesto	IC50
"A10"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A15"	A
"A27"	A
"A30"	A
"A31"	A
"A38"	A
"A1"	A
"A39"	A
"A40"	A
"A41"	A
"A42"	A
"A43"	A
"A49"	A
"A50"	A
"A51"	A
"A54"	A
"A55"	A
"A56"	A
"A57"	A
"A60"	A
"A61"	A
"A62"	A
"A66"	A
"A68"	A
"A71"	A
"A72"	A

Nº del compuesto	IC50
"A74"	A
"A84"	A
"A85"	A
"A91"	A
"A93"	A
"A94"	A
"A97"	A
"A102"	A
"A3"	B
"A4"	B
"A5"	B
"A13"	B
"A14"	B
"A16"	B
"A17"	B
"A18"	B
"A19"	B
"A20"	B
"A21"	B
"A22"	B
"A23"	B
"A24"	B
"A25"	B
"A26"	B
"A28"	B
"A28"	B
"A29"	B
"A32"	B

Nº del compuesto	IC50
"A33"	B
"A36"	B
"A37"	B
"A44"	B
"A45"	B
"A46"	B
"A47"	B
"A48"	B
"A52"	B
"A53"	B
"A58"	B
"A59"	B
"A63"	B
"A64"	B
"A65"	B
"A67"	B
"A69"	B
"A73"	B
"A75"	B
"A77"	B
"A78"	B
"A79"	B
"A80"	B
"A81"	B
"A82"	B
"A83"	B
"A86"	B
"A87"	B

Nº del compuesto	IC50
"A88"	B
"A89"	B
"A92"	B
"A95"	B
"A96"	B
"A98"	B
"A99"	B
"A100"	B
"A101"	B
"A103"	B
"B77"	B
"B78"	B
"B79"	B
"B80"	B
IC50: 1 µM-10µM=A	
>10 µM= B	

Ejemplo A: Prueba de autotaxina (prueba de enzima)

Descripción de la prueba

- 5 La actividad de la autotaxina se mide indirectamente con el reactivo Amplex Red. El Amplex Red se mide como indicador fluorogénico para el H₂O₂ que se produce. Expresado de forma detallada, la autotaxina transforma el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido liso-fosfatídico (LPS). Después de esta reacción, la fosfocolina se hace reaccionar con fosfatasa alcalina, formando fosfato inorgánico y colina. En el siguiente paso la colina se oxida a través de colina-oxidasa formando betaína, donde se origina H₂O₂. El H₂O₂ reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría 1:1 y forma la resorufina
- 10 altamente fluorescente. La fluorescencia se mide en un modo cinético que depende de la función, para que puedan ser corregidas las señales fluorescentes de otras sustancias posiblemente fluorescentes que no están involucradas en la reacción.

Ejecución de la prueba

- 15 1,5 µl de una solución estándar o de sustancias de prueba (sustancias con los nombres A(n)) en concentraciones individuales, disueltas en 20mM de Hepes, pH 7,2, con como máximo 7,7% de DMSO, se incuban previamente durante 30 minutos, a 22° C, de forma conjunta con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microtitulación negra, provista de 384 cavidades. A continuación, la reacción se inicia añadiendo 5µl de L-α-lisofosfatidilcolina (LPC), donde la concentración final de LPC asciende a 75 µM. La mezcla se incuba 90 minutos a 37° C. Después de la incubación se agregan el reactivo Amplex Red, peroxidasa (peroxidasa de rábano) y
- 20 colina-oxidasa, e inmediatamente se mide la fluorescencia a 612 nm, con una excitación de 485 nm en un lector "Tecan Ultra multimode". La actividad de autotaxina se mide de forma indirecta a través de la comprobación del H₂O₂ producido.

Material:

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

Proteína: Autotaxina recombinante (Baculoviral expresión Hi5)

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

5 Estándar: C14 LPA, Avanti Potar Lipids, Cat# 857120P

Prueba reactivo Amplex Red; Invitrogen # A12222; disuelto en 1,923 ml de DMSO, tipo de peroxidasa VI-A

Reactivo: (rábano) de Sigma # P6782; disuelto en 7,45 ml de tampón de prueba, colina-oxidasa; Sigma # C5896; disuelto en 2,47 ml de tampón de prueba

Prueba 1:100 dilución de reactivo Amplex Red en tampón de prueba

10 Mezcla de reactivo:

Tampón de prueba: 200 mM de tris-HCl, Merck, Cat # 1.08219, pH 7,9, 0,1 % BSA, libre de lípidos, Roche Cat#775835

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo B: Viales para inyección

15 Una solución de 100 g de un componente activo de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

Ejemplo C: Supositorios

20 Una mezcla de 20 g de un componente activo de la fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de componente activo.

Ejemplo D: Solución

25 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH_2PO_4 , 2 H_2O , 28,48 g de Na_2HPO_4 , 12 H_2O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo E: Pomada

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

Ejemplo F: Comprimidos

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

Ejemplo G: Grageas

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

Ejemplo H: Cápsulas

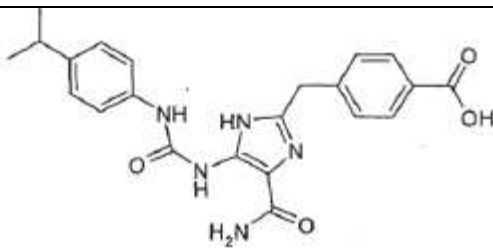
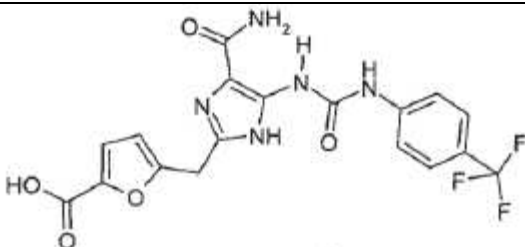
2 kg de componente activo de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

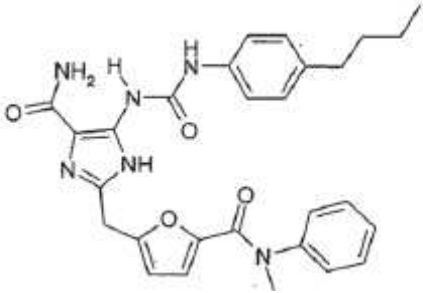
Ejemplo I: Ampollas

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº	Nombre y/o estructura
"A1"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acético
"A2"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
	
"A6"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico
"A7"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"A8"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(3-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"A9"	ácido 4-{5-[3-(4-butoxi-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"A10"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico
	
"A11"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico
"A12"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico
"A15"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"A27"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(fenetil-ureido)-1H-imidazol-2-ilmetil]- furan-2-carboxílico
"A30"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico
"A31"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(2,4,6-trimetil-fenil)-ureida]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2-carboxílico
"A34"	5-{4-carbamoil-5-[3-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-ácido furan-2-carboxílico
"A35"	ácido 5-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-furan-2- carboxílico
"A38"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"A39"	ácido (4-{5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético

Nº	Nombre y/o estructura
"A40"	ácido {4-[4-carbamoi-5-(3-p-tolil-ureido)-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi}- acético
"A41"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"A42"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"A43"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-penti)-fenil)-ureido]-1H-imidazo-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"A49"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(3-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético
"A50"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético
"A51"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético
"A54"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético
"A55"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)- acético
"A56"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético
"A57"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético
"A60"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético
"A61"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético
"A62"	ácido (4-{4-carbamoi-5-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetoxi}-fenil)- acético
"A66"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A68"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A70"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A71"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A72"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(4-etil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A74"	ácido 5-{4-carbamoi-5-[3-(4-cloro-2-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-tiofeno-2-carboxílico
"A84"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-(metil-fenilcarbamoi)-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida 
"A85"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida
"A91"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[5-[4-(2-hidroxy-etil)-piperidin-1-carbonil]-furan-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-carboxamida

Nº	Nombre y/o estructura
"A93"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluormetoxi-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-benzoico
"A94"	5-[3-(4-butil-fenil)-ureido]-2-[4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-1H-imidazol-4-carboxamida
"A97"	a partir de "A96" a través de reducción con polvo de Fe/NH ₄ Cl: 2-(4-amino-bencil)-5-[3-(4-trifluormetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida
"A102"	ácido 4-[4-carbamoil-5-(3-tiofen-2-il-ureido)-1H-imidazol-2-ilmetil]- benzoico
"B2"	2-[4-(3,5-dimetil-pirazol-1-carbonil)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida
"B4"	5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-2-(4-metoxi-bencil)-1H-imidazol-4- carboxamida
"B7"	éster de ácido 3-{3-[5-carbamoil-2-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazol-4-il]-ureido}- benzoico
"B10"	5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxil-bencil]-1H-imidazol-4 carboxamida
"B11"	ácido {4-[5-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-ureido)-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi}- acético
"B12"	2-(4-metansulfonil-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida
"B19"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(2,7a-dihidro-benzofuran-5-il)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B20"	ácido ({4-[5-(3-benzo[b]tiofen-5-il-ureido)-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil]-fenoxi}- acético
"B25"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(2,3-dimetil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B28"	2-[4-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1Himidazol- 4- carboxamida
"B30"	2-[4-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida
"B31"	ácido 4-{5-[3-(4-tert-butil-fenil)-ureido]-4-carbamoil-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"B33"	ácido 4-{4-carbamoil-5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}- benzoico
"B34"	2-[4-(2-piridin-3-il-acetilamino)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida
"B35"	2-[4-(2-1H-imidazol-4-il-acetilamino)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida
"B36"	(4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)-acetato de etilo
"B44"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-isopropil-3-metil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2- ilmetil}-fenoxi)- acético
"B51"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B52"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B53"	2-(4-hidroxicarbamoil-bencil)-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida
"B54"	2-[4-(hidroxi-metil-carbamoil)-bencil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxamida
"B55"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-nitro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B56"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-ciano-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B57"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(2,4-dicloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético

Nº	Nombre y/o estructura
"B62"	2-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida
"B64"	ácido (4-{4-carbamoil-5-[3-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-ilmetil}-fenoxi)- acético
"B65"	ácido 2-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-propil]-5-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxílico
"B66"	ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[3-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-propil]-1Himidazol-4- carboxílico
"B67"	ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[3-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-propil]-1H-imidazol-4- carboxílico
"B70"	ácido 2-[3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-propil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxílico
"B71"	ácido 2-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-propil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1Himidazol- 4- carboxílico
"B72"	ácido 2-[3-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-propil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxílico
"B73"	ácido 2-[3-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-propil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1H-imidazol-4- carboxílico
"B74"	ácido 2-[2-(2-oxo-2, 3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-etil]-5-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-1Himidazol-4- carboxílico
"B76"	ácido 2-(3-{4-carbamoil-5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-1H-imidazol-2-il}-fenoxi)-2- metil-propiónico
"B77"	5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-carboxamida
"B78"	5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4- carboxamida
"B79"	5-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-[2-(2-oxo-2, 3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-etil]-1H-imidazol-4-carboxamida, o
"B80"	2-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-etil]-5-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxamida

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

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

10 3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales desempeñan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la fosfodiesterasa, así como de la lisofosfolipasa autotaxina.

4. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cancerosas.

15 5. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades cancerosas se asocian con un tumor del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroides; del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

6. Utilización según la reivindicación 5, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, carcinoma de ovario, glioblastoma y carcinoma de pecho, y carcinoma de colon.

5 7. Utilización según la reivindicación 6, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

8. Utilización según la reivindicación 7, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

10 9. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para utilizarse para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa reversa, así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.