

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 619**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/02** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**C07D 403/02** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 239/74** (2006.01)  
**C07D 239/88** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2008 PCT/US2008/054816**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2008 WO08112407**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2008 E 08730589 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2125776**

54 Título: **Compuestos sustituidos por espiro como inhibidores de la angiogénesis**

30 Prioridad:

**14.03.2007 US 894692 P**  
**04.06.2007 US 941698 P**  
**23.02.2008 US 36244**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2017**

73 Titular/es:

**ADVENCHEN LABORATORIES, LLC (100.0%)**  
**887 PATRIOT DRIVE, SUITE A**  
**MOORPARK, CA 93021, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, GUOQING PAUL**

74 Agente/Representante:

**POLO FLORES, Luis Miguel**

Observaciones :

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

ES 2 643 619 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos sustituidos por espiro como inhibidores de la angiogenesis

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo, su uso en el tratamiento de estados patológicos asociados con angiogenesis, tales como cánceres asociados a proteínas tirosina cinasas y a su uso como medicamentos para el uso en la producción de inhibidores tirosina cinasa que reducen los efectos en animales de sangre caliente, tales como seres humanos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Las tirosina-cinasas receptoras son enzimas de gran tamaño que atraviesan la membrana celular y poseen un dominio extracelular de unión para factores de crecimiento, un dominio transmembrana y una porción intracelular que funciona como cinasa para fosforilar un residuo específico de tirosina en proteínas y, de esta forma, influir en la proliferación celular. Las tirosina-cinasas pueden clasificarse como receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o cinasas citoplásmicas (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Tales cinasas pueden expresarse de forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama, cánceres gastrointestinales como el cáncer de colon, cáncer rectal o de estómago, leucemia y cáncer ovárico, bronquial o pancreático. La actividad aberrante de erbB2 se ha relacionado con cánceres de mama, ovario, de pulmón no microcítico, pancreático, gástrico y de colon.

25 [0003] La angiogenesis normal desempeña un papel importante en una variedad de procesos incluyendo el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductiva femenina. Una angiogenesis inapropiada o patológica se ha asociado con estados de enfermedad incluyendo retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma. La angiogenesis tumoral, la formación de nuevos vasos sanguíneos y su permeabilidad está regulada principalmente por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que actúa a través de al menos dos receptores diferentes: VEGF-R1 (Flt-1); y VEGF-R2 (KDR, Flk-1). El receptor de VEGF KDR es altamente específico para las células endoteliales vasculares (Endocr. Rev. 1992, 13, 18; FASEB J. 1999, 13, 9).

35 [0004] Un amplio número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales estimula el crecimiento de los capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de forma paracrina y, a través del suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento del tumor. En estudios en los que se inhibió la expresión o la actividad de VEGF se mostraron pruebas directas del papel del VEGF como factor de angiogenesis tumoral in vivo. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos que inhibían la transducción de señales, y con técnicas de ARN antisentido para silenciar VEGF. Todos los enfoques llevaron a una reducción en el crecimiento de las líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales in vivo como resultado de la angiogenesis tumoral inhibida.

45 [0005] Tres mecanismos principales desempeñan un papel importante en la actividad de los inhibidores de la angiogenesis contra los tumores: 1) inhibición del crecimiento de los vasos, especialmente capilares, en tumores vasculares en reposo, con el resultado de que no hay crecimiento neto del tumor debido al equilibrio que se logra entre la muerte celular y la proliferación; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo desde y hacia los tumores; y 3) inhibición de la proliferación de células endoteliales, evitando, por tanto, el efecto estimulante del crecimiento paracrina ejercido sobre el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente recubren los vasos.

50 [0006] La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que inhiben de forma sorprendente el efecto de VEGF, una propiedad de utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con angiogenesis y/o aumento de la permeabilidad vascular tales como cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateromas, reestenosis arterial, enfermedad autoinmune, inflamación aguda, cicatrización y adherencias excesivas, linfodema, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

60 [0007] Se ha constatado ahora que los compuestos de las fórmulas III o IV, que se describen más adelante, son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de las proteínas tirosina cinasas, tales como VEGFr, EGFr, c-kit, PDGF, FGF, SRC, etc. También pueden ser inhibidores irreversibles de las proteínas tirosina cinasas.

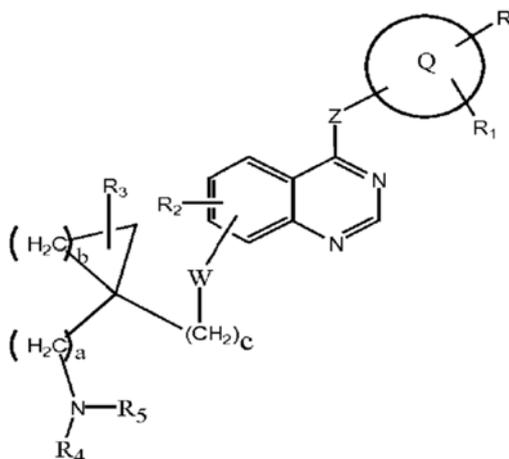
65 [0008] Ejemplos de compuestos que son similares en estructura a los de la presente invención se describen en los siguientes documentos: WO9717329, WO9722596, WO0047212, WO2002032872, WO2004018430, WO2005073224, WO2005080377, WO2005097134, WO2005097137, WO2005114219, WO2005070891, WO2005063739, WO05021553.

**[0009]** El documento WO 2005/044302 se refiere a un método de tratamiento del cáncer con una combinación de un ligando de erbB2 y un anticuerpo.

5 **[0010]** El documento WO 2006/071017 se refiere a un derivado de la quinazolina para inhibir el crecimiento de células cancerosas.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 **[0011]** La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define de manera más estricta en las reivindicaciones.



Fórmula I

15 En la que

R se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalqueno inferior, arilo, arilo inferior, heterociclilo o heterociclilo inferior;

20 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior o alquino inferior;

R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari alqueno inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alqueno inferior-C(=O)-, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>-, ari-SO<sub>2</sub>-, ari alqueno inferior-SO<sub>2</sub>-, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alqueno inferior-C(=O)-, alquilo inferior-N(R)C(=O)-, ari-N(R)C(=O)-, o ari alqueno inferior-N(R)C(=O)-; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se conectan entre sí para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros con su nitrógeno unido;

R<sub>6</sub> se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior;

30 W y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre O, S, N-R o CH-R;

G se selecciona de entre C-R, C-(CN) o N;

a y c se seleccionan cada uno independientemente de entre 0, 1, 2, 3 o 4;

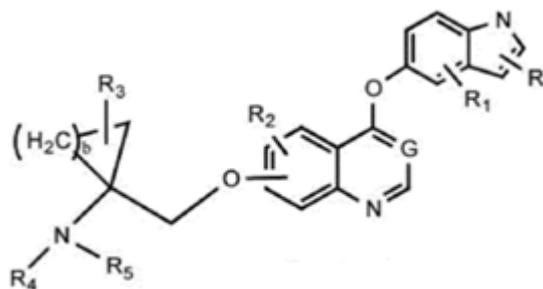
b se selecciona de entre 1, 2, 3, 4 o 5;

el anillo Q es una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica de 5 a 13 miembros, cuya fracción puede estar saturada o insaturada, y que puede ser aromático o no aromático, y que opcionalmente puede contener de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno independientemente de entre O, N y S;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0012]** La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula III



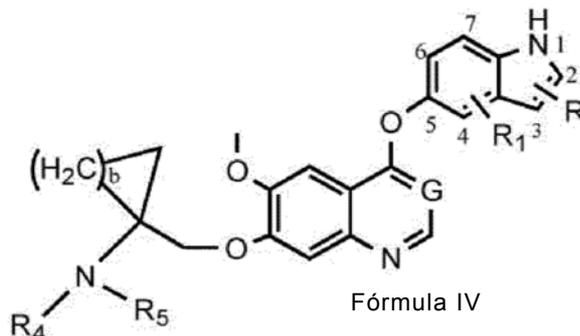
Fórmula III

en la que

- 5 G se selecciona de entre C-R, o N;  
 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi;  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, cycloalquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alcoxi-alcoxi, C<sub>1-6</sub> alquenoilo, C<sub>1-6</sub> alquinilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari-C<sub>1-6</sub> alquilenilo-OC(=O)-, C<sub>1-6</sub> alquilo-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari-C<sub>1-6</sub> alquilenilo-C(=O)-;  
 b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 **[0013]** La presente invención también se refiere a un compuesto representado por la fórmula IV



Fórmula IV

en la que

- 20 R<sub>1</sub> es H o 4-F;  
 R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-;  
 b se selecciona de entre 1, 2 o 3;  
 G es CH o N;  
 R es H o 2-CH<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 **[0014]** Las figuras muestran actividades en el modelo animal con mayor eficacia que SU11248 y Nexavar:

La Fig. 1 es un gráfico del volumen tumoral relativo (VTR) de un xenoinjerto de HT29 de colon humano de cero a 15 días.

35 La Fig. 2 es un gráfico del volumen tumoral relativo (VTR) de un xenoinjerto de células A549 de carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) de cero a 15 días.

La Fig. 3 es un gráfico del volumen tumoral relativo (VTR) de resultados de xenoinjertos de células de cáncer de hígado Bel-7402 de cero a 16 días.

La Fig. 4 es un gráfico de los efectos de AL3818 sobre el xenoinjerto de células MDA-MB-435 de cáncer de mama humano en el VTR de cero a 18 días.

40

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0015]** La presente invención está dirigida hacia nuevos compuestos que pueden inhibir la proteína tirosina cinasa y el uso de estos compuestos para la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o proliferativas o crónicas inflamatorias o trastornos angiogénicos que son causados por exceso de angiogénesis o angiogénesis inapropiada en un mamífero que lo necesite.

**[0016]** También se describen aquí los compuestos de la fórmula (I),

R se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalqueno inferior, arilo, arilo inferior, heterociclilo o heterociclilo inferior; preferentemente se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior o alquino inferior; preferentemente se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior;

R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari alqueno inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alqueno inferior-C(=O)-, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>, ari-SO<sub>2</sub>, ari alqueno inferior-SO<sub>2</sub>, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alqueno inferior-C(=O)-, alquilo inferior-N(R)C(=O)-, ari-N(R)C(=O)-, o ari alqueno inferior-N(R)C(=O)-; preferentemente se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, t-butil-OC(=O)-, bencil-OC(=O)- o CH<sub>3</sub>C(=O)-; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se conectan entre sí para formar un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros con su nitrógeno unido; preferentemente R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros como un heterociclilo con su nitrógeno unido;

R<sub>6</sub> se selecciona de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior; preferentemente es H;

W y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre O, S, N-R o CH-R; W y Z se seleccionan preferentemente de entre O o N-R;

G se selecciona de entre C-R, C-(CN) o N; preferentemente C-R o N;

a y c se seleccionan cada uno independientemente de entre 0, 1, 2, 3 o 4; preferentemente 0, 1 o 2;

b se selecciona de entre 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente de entre 1, 2 o 3;

el anillo Q es una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica de 5 a 13 miembros, cuya fracción puede estar saturada o insaturada, que puede ser aromático o no aromático, y que opcionalmente puede contener de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno independientemente de entre O, N y S; el anillo Q es preferentemente una fracción arilo o una fracción bicíclica heteroaromática de 9-10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno independientemente de entre O, N y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0017]** El término «halógeno», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye flúor, cloro, bromo o yodo, tales como fluoro y cloro.

**[0018]** El término «halógeno-alquilo inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye de 1 a 6 alquilos sustituidos con halógeno, tal como trifluorometilo.

**[0019]** El término «alquilo inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye de 1 a 6 radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo y similares.

**[0020]** El término «alqueno inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alquilo inferiores, como se definen anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

**[0021]** El término «alquino inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alquilo inferiores, como se definen anteriormente, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como -CH<sub>2</sub>-C≡CH.

**[0022]** El término «alcoxi inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -O-alquilo inferiores en los que alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como metoxi y etoxi.

**[0023]** El término «alcoxialcoxi inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -O-alquilo inferior-O-alquilo inferior en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

**[0024]** El término «alqueno inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye de 1 a 6 radicales -CH<sub>2</sub>- saturados.

- 5 **[0025]** El término «amino», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -NH<sub>2</sub>, grupos -NH-alquilo inferiores o grupos -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como metilamino y dimetilamino.
- 10 **[0026]** El término «alquiamino», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alquilo-NH<sub>2</sub>, grupos alquilo inferior-NH-alquilo inferior o grupos alquilo inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.
- 15 **[0027]** El término «alcoxi-amino», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -O-alquilo inferior-NH<sub>2</sub>, grupos -O-alquilo inferiores-NH-alquilo inferior o grupos O-alquilo inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>.
- 20 **[0028]** El término «arilo», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, y es sustituido o no por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciano, alquilciano inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxialquilo, amino, carbamilo, cabamato, ureido, mercapto, sulfuro, alquilsulfonilo inferior, alcanosulfonilo inferior, sulfonamida; el arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático, tal como un anillo saturado o parcialmente saturado, tal como tetrahidronaftilo.
- 25 **[0029]** El término «heterociclilo», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye anillos no aromáticos, simples y fusionados que contienen convenientemente hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno independientemente seleccionado de entre O, N y S, y esos anillos pueden ser independientemente sustituidos o no, por ejemplo, por hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene convenientemente de 4 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos en el anillo. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solo un anillo heterocíclico que puede estar parcialmente saturado o saturado. El heterociclilo incluye sistemas anulares mono, bicíclicos y tricíclicos heteroaromáticos que comprenden hasta cuatro, preferentemente 1 o 2, heteroátomos seleccionados cada uno de entre O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferentemente 5 ó 6 átomos en el anillo. Un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos puede incluir un anillo carbocíclico. Un anillo carbocíclico incluye cicloalquilo, cicloalquenilo o un anillo arilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: acetidina, pirrolidina, pirrolidiona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoina, pirrol, indol, pirazol, indazol, trizol, benzotrizol, imidazol, benzoimidazol, tiofeno, benzotiofeno, tiozol, benzotiozol, furano, benzofurano, oxazol, bezoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, trizina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzotetrahydrofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, metilendioxi-fenilo. Los heterocíclicos y anillos heterocíclicos pueden ser sustituidos de manera opcional y los sustituyentes son seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo.
- 30 **[0030]** El término «cicloalquilo», tal como se usa en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, incluyendo, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos de manera opcional una o más veces, los sustituyentes son seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo, preferentemente halógeno, alquilo inferior.
- 35 **[0031]** El término «cicloalquenilo», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos cicloalquilo, como se definen anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.
- 40 **[0032]** El término «alquilarilo inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alquilo-arilo inferiores, en los que alquilo inferior y arilo son como se define anteriormente.
- 45 **[0033]** El término «alquilheterociclilo inferior», tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -alquil-heterociclilo inferiores, en los que alquilo inferior y heterociclilo son como se define anteriormente.
- 50 **[0034]** Varias actividades de inhibición in vitro de la tirosina cinasa pueden medirse de acuerdo con la descripción en Rewcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 y Edwards M, International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990, 5 : 519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook y cols., 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, segunda edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly y cols., 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York.
- 55 **[0035]** Las tirosina-cinasas receptoras pueden obtenerse en forma parcialmente purificada a partir de células A-431 similares a las descritas por Carpenter y cols., J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen y cols., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 y por Braun y cols., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051. Algunas de estas pruebas pueden también ser contratadas con Millipore Upstate Ltd para su examen.
- 60
- 65

**[0036]** Los compuestos enumerados en los ejemplos tienen intervalos de IC50 de actividades de inhibición desde subnanomoles hasta micromoles hacia diversas tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo:

Compuesto	Cinasa	IC50 (nM)
AL3818	FGFR1(h)	20
AL3818	Flt1(h)	4
AL3818	Flt4(h)	1
AL3818	KDR(h)	45

**[0037]** La prueba de actividad antitumoral en animales puede llevarse a cabo como sigue:

5 Los compuestos se mezclaron con Tween 80 y CMC al 0,5 % como suspensiones. Se usaron ratones hembra desnudos (17-19 g). Se diluyó el líquido ascítico de una línea celular de cáncer humano con solución de NaCl al 0,9 % (1:4), y a cada ratón se le inyectaron 0,2 ml por vía subcutánea. Todos los animales (n = 12) fueron separados uniformemente como grupo de prueba y control de forma aleatoria. El grupo de ensayo recibió fármacos por vía oral a una dosis de 0,5-500 mg/kg una vez al día a partir del quinto al décimo día después de la inyección del tumor, durante dieciocho días. Los animales se sacrificaron a los 21 días y se extrajo y se pesó cada uno de los tumores para ambos grupos, y se calculó la diferencia en el porcentaje de la actividad antitumoral.

15 **[0038]** Un compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de cáncer en un sujeto, y dicho uso comprende la administración de una cantidad efectiva de dicho compuesto.

**[0039]** Un compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento de la angiogénesis en un sujeto, y dicho uso comprende la administración de una cantidad efectiva de dicho compuesto.

20 **[0040]** Un compuesto de las fórmula III o IV se puede administrar por sí sólo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, en una posible terapia combinada mediante combinaciones fijas o mediante la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos alternados o suministrados de manera independiente, o mediante la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos.

25 **[0041]** Un compuesto de las fórmula III o IV se puede administrar además o adicionalmente, en particular, para terapias tumorales en combinación con quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. Una terapia a largo plazo es igualmente posible ya que se trata de una terapia complementaria en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son, terapia para mantener el estado del paciente después de una regresión del tumor, o incluso una terapia de quimioprevención, por ejemplo para pacientes en riesgo.

30 **[0042]** Un compuesto, de acuerdo con la invención, no solamente es para el tratamiento de humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo, de animales de uso comercial. Tal compuesto también se puede usar como referencia estándar en los sistemas de ensayo descritos anteriormente para su comparación con otros compuestos.

35 **[0043]** Las sales son particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de las fórmulas III o IV. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, p.ej., ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, p.ej., ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de las fórmulas III o IV y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

45 **[0044]** Los compuestos de la presente invención pueden ser en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, se pueden hidratar o disolver, de manera opcional. La presente invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

50 **[0045]** La invención se extiende a todos los isómeros geométricos de los compuestos de las fórmulas III y IV, incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos, p.ej., racematos. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver la una de la otra mediante procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante procedimientos sintéticos convencionales o a través de síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

55 **[0046]** Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar profármacos notóxicos farmacéuticamente aceptables a partir de los compuestos comprendidos en las formulas III o IV. Los expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de disolventes no tóxicos farmacéuticamente

aceptables que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceites minerales, aceites vegetales y dimetilsulfóxido.

5 **[0047]** Los compuestos de las fórmulas III y IV generales se pueden administrar de forma oral, tópica, parenteral, por inhalación o espray o de forma rectal mediante formulaciones de dosificación unitaria que impliquen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. La administración oral en forma de píldora, cápsula, elixir, jarabe, tableta, gragea o similares son particularmente preferidos. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (p.ej., intravenosas), intramusculares, espinales, intratecales o técnicas de inyección o infusión similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas generales III o IV y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de las fórmulas III o IV generales asociados a uno o más vehículos y/o disolventes y/o adyuvantes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, y otros ingredientes activos si se desea. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas III o IV generales pueden suministrarse de forma apta para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, grageas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos solubles o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

20 **[0048]** Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en el ámbito de la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes pertenecientes al grupo de los agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objetivo de proporcionar preparados elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en combinación con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables y adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos, o estarlo mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una actuación continuada durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se pueden emplear materiales para retrasar el tiempo de actuación tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

35 **[0049]** Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas duras de gelatina en las que el principio activo está mezclado con diluyentes sólidos inertes, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas suaves de gelatina en las que el principio activo está mezclado con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en combinación con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humidificantes, que pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadenas largas, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

50 **[0050]** Las suspensiones oleosas pueden estar formuladas mediante la suspensión de los principios activos en aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener agentes espesantes como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetil. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar preparados de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar añadiéndoles un antioxidante como el ácido ascórbico.

55 **[0051]** Los polvos solubles y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en combinación con un agente disolvente o humidificante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes disolventes o humidificantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, saborizantes y agentes colorantes.

60 **[0052]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, grano de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo,

monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

**[0053]** Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, glicol de propileno, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

**[0054]** Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios, para administrar el fármaco vía rectal o vaginal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura del recto o de la vagina y que, por consiguiente, se fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y glicoles de polietileno.

**[0055]** Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión estéril acuosa u oleosa inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con los conocimientos en la técnica usando los agentes de dispersión o humidificación adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable por vía parenteral en un diluyente o solvente no tóxico y aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites estériles y fijos se emplean convencionalmente como medios solventes o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico, son de aplicación en la preparación de inyectables.

**[0056]** Los compuestos de la invención también se pueden administrar de forma transdérmica utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la materia (ver, por ejemplo: Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp y cols. WO 94/04157 3 marzo 1994).

**[0057]** Los compuestos de las fórmulas III o IV generales se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, se puede suspender o disolver en el vehículo. De forma ventajosa, los adyuvantes tales como los anestésicos locales, los conservantes y los agentes amortiguadores se pueden disolver en el vehículo.

**[0058]** Para la administración en animales no humanos, la composición también se puede añadir al alimento o agua del animal. Es conveniente formular estas composiciones de alimento y agua para que el animal ingiera las cantidades apropiadas del compuesto junto con su dieta. También es conveniente presentar la composición como premezcla para añadir al alimento o al agua.

**[0059]** Para todos los regímenes de uso aquí descritos para compuestos de la fórmula I, el régimen de dosis oral diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. La dosis diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, subcutáneas, intramusculares y parentales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen diario de dosis vía rectal será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen diario de dosis vía vaginal será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen diario de dosis vía tópica será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg administrándola entre una y cuatro veces al día. La concentración transdermal será preferentemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen diario de dosis por inhalación será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total.

**[0060]** Sin embargo, se entenderá que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular depende de una variedad de factores entre los que se incluye la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad específica bajo tratamiento.

**[0061]** Los compuestos preferentes de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a biodisponibilidad oral, baja toxicidad, bajo aglutinamiento de proteína de suero y vidas medias deseables in vitro e in vivo.

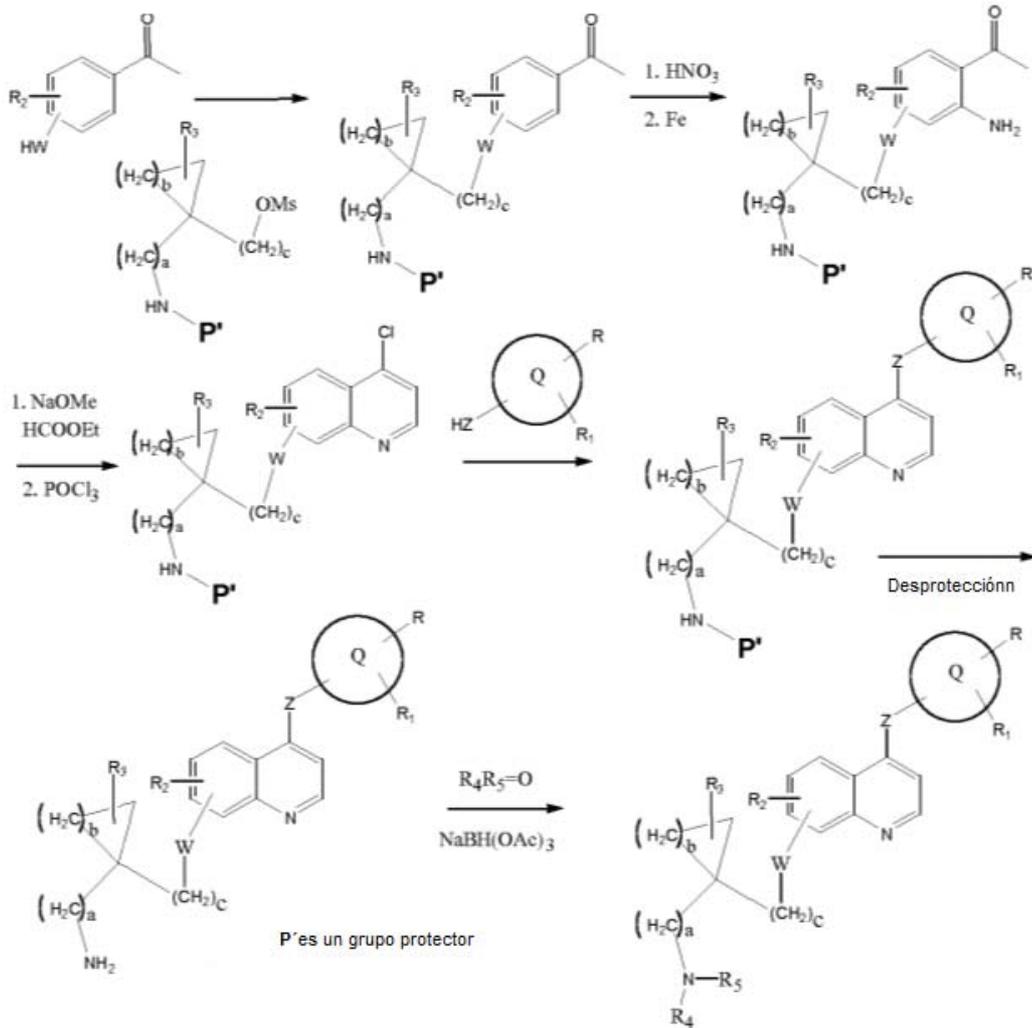
**[0062]** Los ensayos se pueden usar para predecir estas propiedades farmacológicas deseadas. Los ensayos que se usan para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. La toxicidad para hepatocitos incubados se puede usar para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos se puede pronosticar a partir de los niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio habiendo administrado el compuesto vía intravenosa.

**[0063]** El aglutinamiento de proteínas de suero se puede pronosticar en los análisis de aglutinamiento de albúmina. Tales análisis se describen en la revisión de Oracavá, y cols., (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

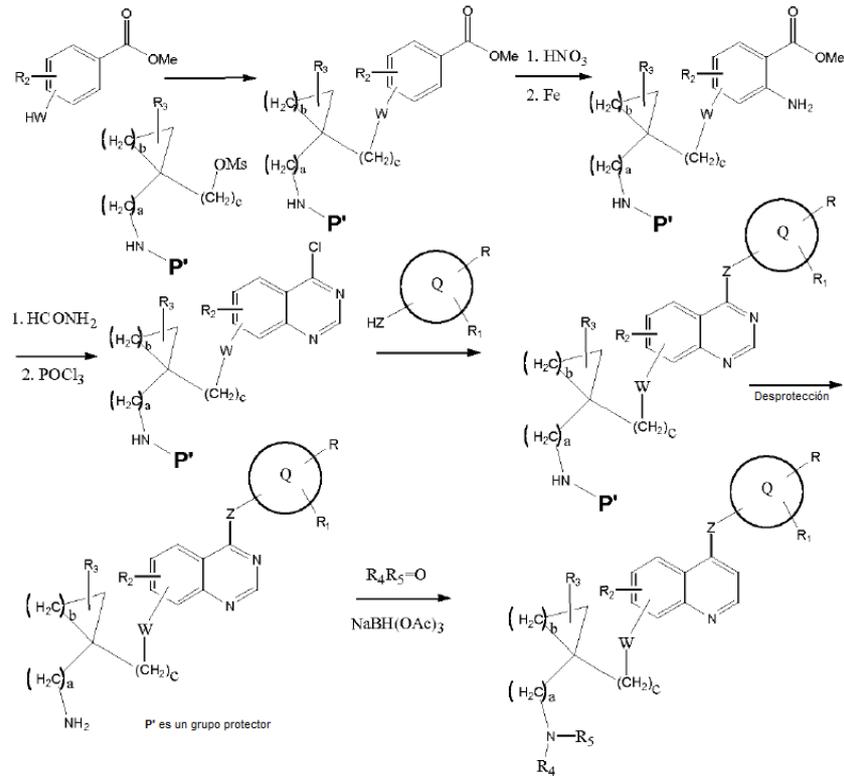
**[0064]** La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Las vidas medias in vitro de compuestos se pueden pronosticar a partir de los ensayos de vida media microsomal como indican Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

**[0065]** En los esquemas I a V se muestran ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención. Aquellos con experiencia en la materia reconocerán que pueden variar los materiales iniciales y que se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos abarcados por la presente invención.

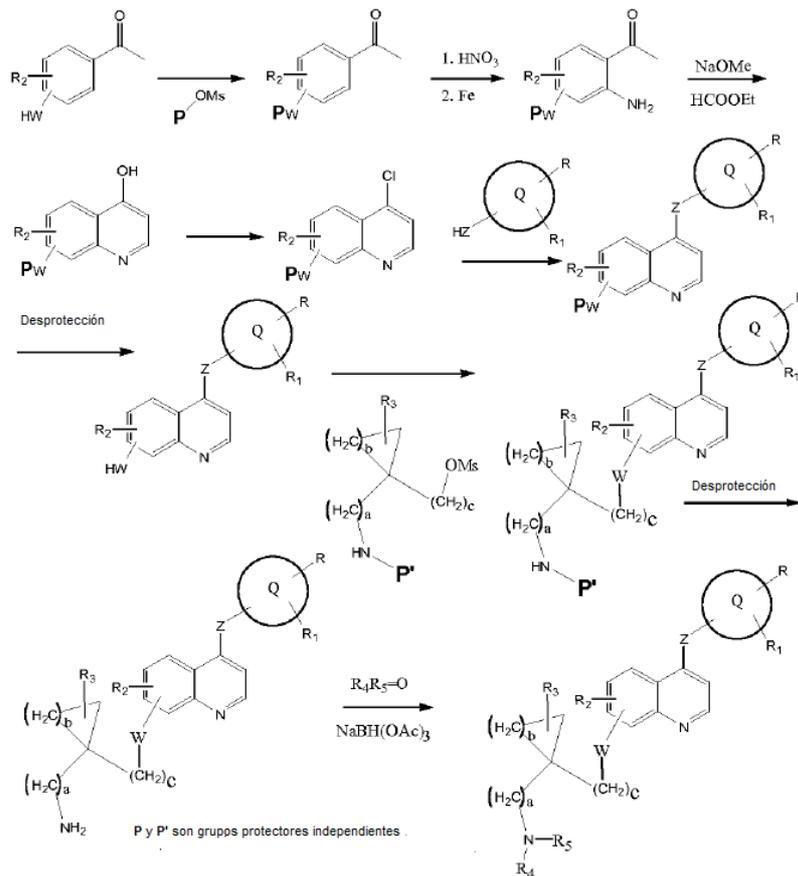
Esquema I



Esquema II



Esquema III

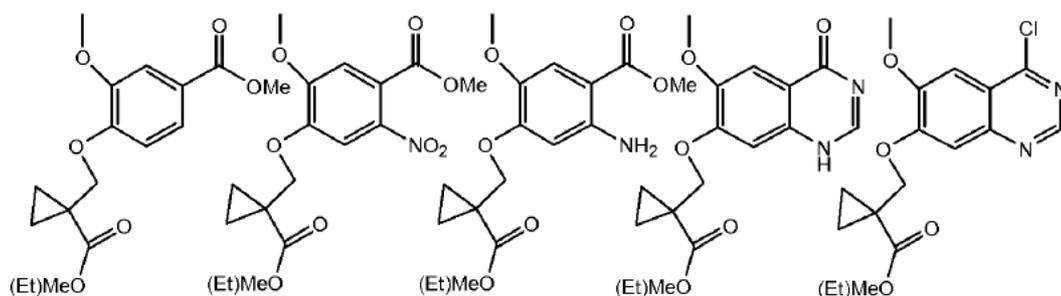
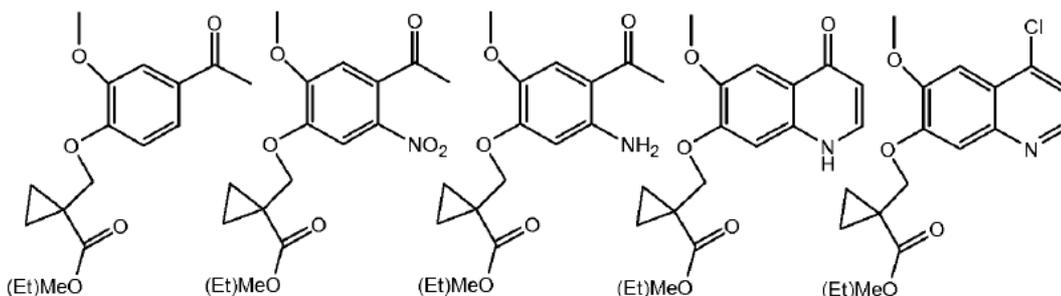




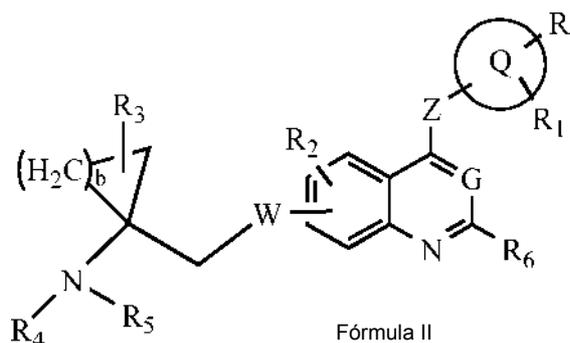
Los derivados del andamiaje de la quinazolina se pueden preparar de manera similar de acuerdo con el procedimiento químico descrita anteriormente.

De acuerdo con el procedimiento químico descrito anteriormente, se selecciona un compuesto químico intermedio que puede prepararse del grupo formado por:

5



[0066] Los siguientes ejemplos de la fórmula II, pero sin limitarse a ellos, se pueden preparar de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas I-V.



10

En los que

W y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre O o N-R;

G se selecciona de entre C-R, o N;

15

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior;

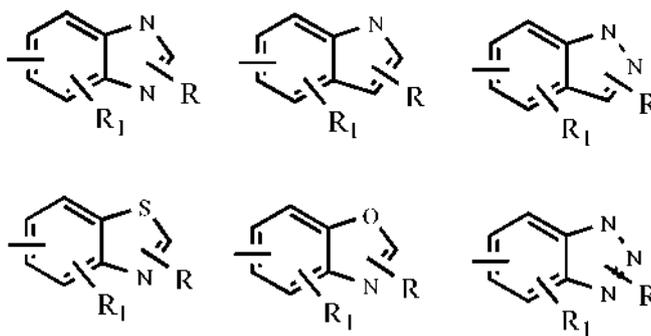
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcocalcoxi inferior, alqueno inferior, alqueno inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari alqueno inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alqueno inferior-C(=O)-;

20

R<sub>6</sub> es H o F;

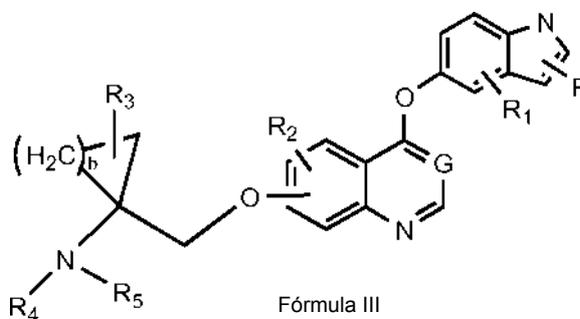
b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

el anillo Q se selecciona de los siguientes grupos:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0067]** Los siguientes ejemplos de la fórmula III, pero sin limitarse a ellos, también se pueden preparar de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas I-V.



5

En los que

G se selecciona de entre C-R, o N;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior;

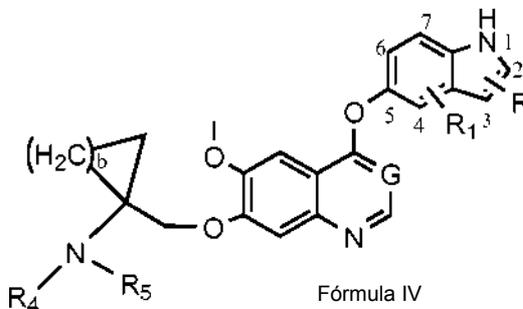
10 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilo inferior-OC(=O)-, ari-OC(=O)-, ari alquilenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, ari-C(=O)-, ari alquilenilo inferior-C(=O)-;

15

b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0068]** Los siguientes ejemplos de la fórmula IV, pero sin limitarse a ellos, también se pueden preparar de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas I-V.



20

En los que

R<sub>1</sub> es H o 4-F;

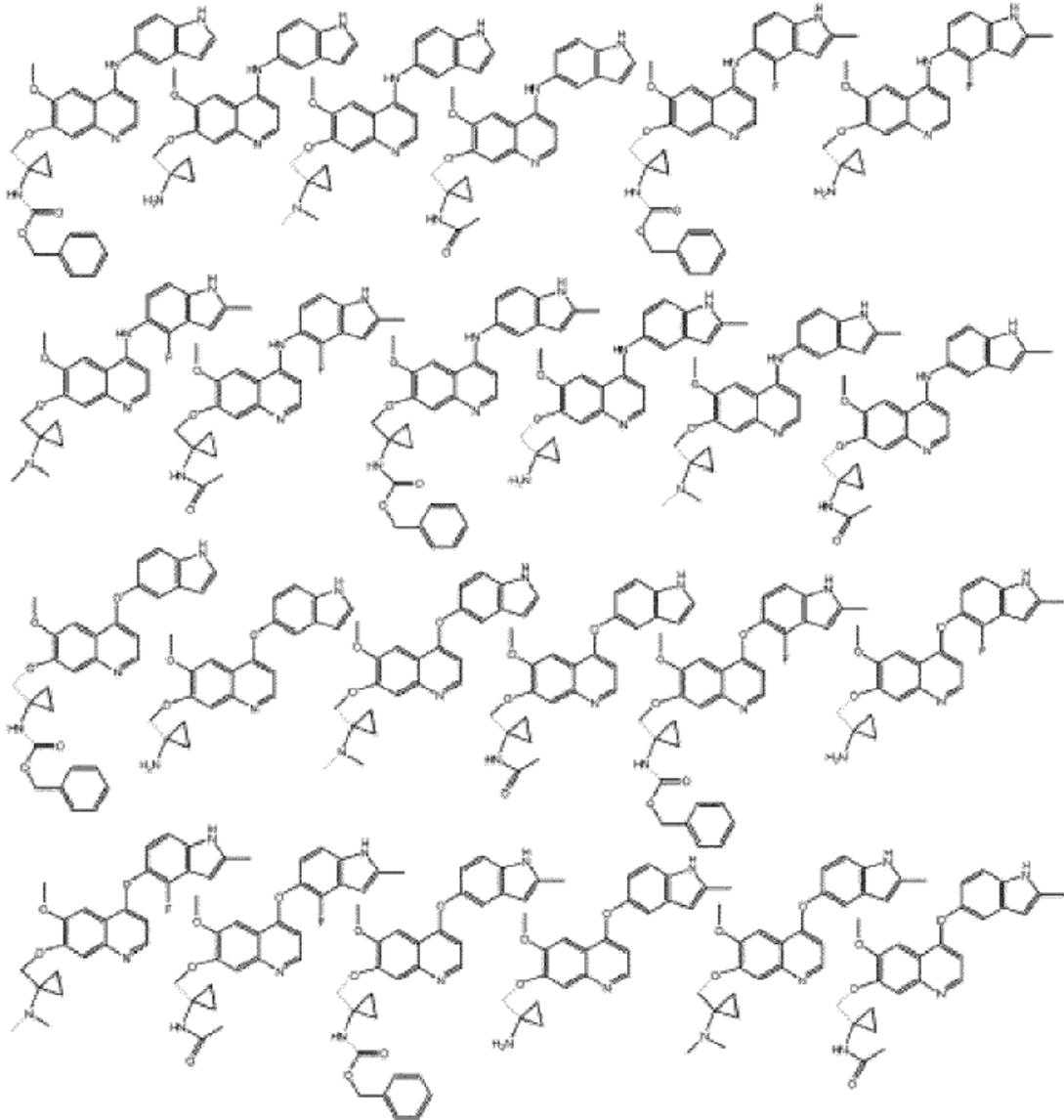
R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

25 R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-; b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

G es CH o N;  
R es H o 2-CH<sub>3</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 **[0069]** Los siguientes ejemplos, pero sin limitarse a ellos, también se pueden preparar de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los esquemas I-V.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 **[0070]** En algunos casos puede ser necesaria la protección de ciertas funcionalidades reactivas para conseguir algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores será evidente para los expertos en la técnica de síntesis orgánica, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos. Los expertos en la materia reconocerán que en ciertos casos será necesario utilizar diferentes disolventes o reactivos para conseguir algunas de las transformaciones anteriores.

- 15 **[0071]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

- [0072]** Los materiales de partida son obtenidos y diversos materiales intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, preparados a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o preparados usando métodos sintéticos bien conocidos.

- 20 **[0073]** Los procedimientos representativos para preparar materiales intermedios de la invención se exponen a continuación en los ejemplos.

**[0074]** Se han utilizado las siguientes abreviaturas y otras son representaciones de fórmulas químicas estándar. EtOH: etanol, MeOH: metanol, TA: temperatura ambiente, DMA: W,W-dimetilacetamida, DIPEA: diisopropilammina, DCM: diclorometano, DMF: W,W-dimetilformamida, DMAP: dimetilaminopiridina, EtOAc: acetato de etilo, HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, MsCl: cloruro de metanosulfonilo, eq: equivalente, g: gramo, mg: miligramo, ml: mililitro, µl: microlitro

Ejemplo de referencia 1

1-((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo

**[0075]** 7-Benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol (WO2006108059) (1 g) se calentó a reflujo con POCl<sub>3</sub> (8 ml) durante 3 horas. La reacción se evaporó y se disolvió en DCM (80 ml) que se lavó con agua con hielo seguido por solución salina. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad para obtener un sólido amarillo oscuro como 4-cloro-7-benciloxi-6-metoxiquinolona que se mezcló con 5-aminoindol (600 mg) en isopropanol (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió a TA y el precipitado se filtró para obtener el producto como 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-benciloxi-6-metoxiquinolona (710 mg). Este producto se mezcló con Pd/C (10 %, 100 mg) en EtOH (80 ml) y se hidrogenó a 50 psi durante 8 horas para obtener una suspensión gris que se evaporó a sequedad como 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-hidroxi-6-metoxiquinolona (pureza del -85 %) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[0076]** N-CBZ-amino-1-(hidroximetil)ciclopropano (preparado de manera similar de acuerdo con JMC 31, 2004, 1998) (250 mg) se disolvió en DCM (25 ml) con DIPEA (250 µl) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A la reacción se le añadió MsCl (1,1 eq) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, agua, solución salina y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se evaporó para obtener N-CBZ-amino-1-(metilsulfoniloximetil)ciclopropano en forma de un sólido blanquecino. Este sólido se mezcló con la 4-(1H-indol-5-ilamino)-7-hidroxi-6-metoxiquinolona mencionada anteriormente (250 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg) en DMA (4 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 10 horas y se mezcló con EtOAc y agua, a continuación se filtró y además se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 509

Ejemplo de referencia 2

7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-metoxiquinolin-4-amina

**[0077]**

Procedimiento A: El producto del ejemplo de referencia 1 (100 mg) se mezcló con Pd/C (10 %, 40 mg) en EtOH (20 ml) y se hidrogenó a 50 psi durante 12 horas. La reacción se filtró con Celita y se evaporó para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 375

Procedimiento B: El producto del ejemplo de referencia 1 (100 mg) se mezcló con ácido acético (1 ml) y HBr/ácido acético al 33 % (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 hora y se diluyó con EtOAc/H<sub>2</sub>O, y a continuación se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 375

Ejemplo de referencia 3

7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-N-(1H-indol-5-il)-6-metoxiquinolin-4-amina

**[0078]** El producto del ejemplo de referencia 2 (60 mg) se mezcló con HCHO (30 µl, 37 % en H<sub>2</sub>O), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2 eq) en DCM (5 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 403

Ejemplo de referencia 4

N-1-((4-(1H-indol-5-ilamino)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida

**[0079]** El producto del ejemplo de referencia 3 (50 mg) se mezcló con anhídrido acético (30 µl) en DCM (8 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 417

Ejemplo de referencia 5

1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo

**[0080]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 1, usando 2-metil-5-aminoindol en lugar de 5-aminoindol. Masa: (M + 1), 523

Ejemplo de referencia 6

7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxi-N-(2-metil-1H-indol-5-il)quinolin-4-amina

**[0081]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 2, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 5. Masa: (M + 1), 389

Ejemplo de referencia 7

7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxi-N-(2-metil-1H-indol-5-il)quinolin-4-amina

**[0082]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 3, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 6. Masa: (M + 1), 417

Ejemplo de referencia 8

N-(1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida

**[0083]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 4, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 6. Masa: (M + 1), 431

Ejemplo de referencia 9

1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo

**[0084]** El 1,1-Ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (5 ml) se mezcló con NaOH (1,4 g) en MeOH (40 ml)/agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y el solvente se evaporó. Al residuo se le añadió éter (50 ml), agua (50 ml) y se extrajo una vez. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N y se extrajo tres veces con éter, la fase orgánica combinada se lavó con solución salina, se secó y se evaporó para dar ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (4 g).

**[0085]** El producto anterior se mezcló con DIPEA (1,2 eq) en THF y se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a la reacción se le añadió lentamente cloroformiato de etilo (1 eq) y se continuó la agitación durante durante 1,5 horas de 0 °C a TA. A la reacción enfriada a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1,5 eq) seguido lentamente por MeOH (2 eq) y se agitó durante 2 horas de 0°C a TA. La reacción se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2,5 g).

**[0086]** El producto anterior se disolvió en DCM (40 ml) con DIPEA (4 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A la reacción se le añadió MsCl (1,1 eq) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, agua, solución salina y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se evaporó y se mezcló con 4-hidroxi-3-metoxi-acetofenona (0,9 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq) en DMF (20 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución salina, además se secó y se evaporó para dar 1-((4-acetil-2-metoxifenoxi)metil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (1,8 g). Este producto se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agitó a TA, a la reacción se le añadió muy lentamente ácido nítrico (8 ml, 60 %), y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó.

**[0087]** La solución se evaporó y se mezcló con polvo de hierro (1,5 g) y NH<sub>4</sub>Cl (150 mg) en EtOH/H<sub>2</sub>O (80 ml, 9/1). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró con Celita y a continuación se evaporó. El residuo se mezcló con EtOAc/H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener 1-((5-amino-4-acetil-2-metoxifenoxi)metil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (1 g).

**[0088]** El producto anterior se mezcló con NaOMe preparado recientemente (2 eq) en éter dimetílico de etilenglicol (30 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. A la mezcla se le añadió HCOOEt (3 eq), la reacción se agitó a TA durante la noche y se neutralizó con HCl 6 N. La reacción se evaporó con gel de sílice a sequedad y se purificó con columna de gel de sílice con DCM/MeOH como eluyente para dar 1-((4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (600 mg). Este producto se calentó a reflujo con POCl<sub>3</sub> (4 ml) durante 3 horas, a continuación, se disolvió en DCM. La solución se lavó con agua con hielo y a continuación con solución salina. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar 1-((4-cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (500 g).

**[0089]** El producto anterior se mezcló con DMAP (1,5 eq), 2-metil-4-fluoro-5-hidroxiindol (WO0047212) (1 eq) en dioxano (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante tres días y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (300 mg). Masa: (M + 1), 451 Ácido

5

Ejemplo de referencia 10

1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico

**[0090]** El producto del ejemplo de referencia 9 (300 mg) se mezcló con NaOH al 15 % (3 eq.) en MeOH (15 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se evaporó y se ajustó a pH = 6, a continuación se filtró para dar el compuesto del título (150 mg). Masa: (M + 1), 437

Ejemplo de referencia 11

15

1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanocarboxamida-ide

**[0091]** El producto del ejemplo de referencia 10 (100 mg) se mezcló con DIPEA (1,5 eq), EDC (1,25 eq), HOBt (1 eq) y clorhidrato de dimetilamina (3 eq) en DCM (20 ml). La reacción se agitó a TA durante la noche y se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (80 mg). Masa: (M + 1), 464

20

Ejemplo de referencia 12

25 1-(1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina

**[0092]** El producto del ejemplo de referencia 11 (80 mg) se agitó con hidruro de aluminio y litio (LAH, por sus siglas en inglés) (2 eq) en THF (10 ml) a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos y se neutralizó con agua. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (50 mg). Masa: (M + 1), 450

30

Ejemplo de referencia 13

35 (1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)(pirrolidin-1-il)metanona

**[0093]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 11, usando pirrolidina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. Masa: (M + 1), 490

Ejemplo de referencia 14

40

4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-((1-(pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxiquinolona

**[0094]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 12, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 13. Masa: (M + 1), 476

45

Ejemplo de referencia 15

(1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

**[0095]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 11, usando 4-metilpiperacina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. Masa: (M + 1), 519

50

Ejemplo de referencia 16

55 4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-((1-((4-metilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)quinolona

**[0096]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 12, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 15. Masa: (M + 1), 505

Ejemplo de referencia 17

60

(1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil) (morfolino)metanona

**[0097]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 11, usando morfolina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. Masa: (M + 1), 506

65

## Ejemplo de referencia 18

4-((1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)metil)morfolina

- 5 **[0098]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 12, partiendo del compuesto del ejemplo de referencia 17. Masa: (M + 1), 492

## Ejemplo 19

10 1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo

**[0099]**

15 Procedimiento A: Ácido 1-((4-(2-Metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico (preparado de manera similar al ejemplo de referencia 9, 10 usando 5-hidroxiindol) (800 mg) se mezcló con DIPEA (1 ml) en acetona (10 ml) a 0 °C. A la reacción se le añadió lentamente ClCOOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (600 µl) y se agitó durante 2 horas de 0 °C a TA. A la reacción se le añadió NaN<sub>3</sub> (1 g)/H<sub>2</sub>O (1 ml), y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina, se secó y se evaporó sin purificación adicional. El residuo se mezcló con alcohol bencílico (450 □1) en tolueno (15 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el producto del título (300 mg). Masa: (M + 1), 510

20 Procedimiento B: El ácido 1-((4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico (100 mg) se mezcló con DPPA (1,2 eq) y alcohol bencílico (2 eq) en tolueno (6 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el producto del título (60 mg).

25 Masa: (M + 1), 510 Procedimiento C: 4-Cloro-7-benciloxi-6-metoxi-quinolina (preparado según el ejemplo de referencia 1) (500 mg) se mezcló con DMAP (1,5 eq), 5-hidroxiindol (1 eq) en dioxano (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante tres días y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el producto del título (150 mg) que se mezcló con Pd/C (80 mg, 10 %), HCONH<sub>4</sub> (150 mg) en EtOH (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporó, a continuación se mezcló con agua (2 ml). El sólido se filtró y se lavó dos veces con agua y con MeOH frío para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se mezcló N-CBZ-amino-1-(metilsulfoniloximetil)ciclopropano (preparado del ejemplo de referencia 1) con el producto anterior y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg) en DMA (4 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 10 horas y se mezcló con EtOAc y agua, a continuación se filtró y además se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. Masa: (M + 1), 510

## Ejemplo 20

40 1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina

**[0100]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 2, partiendo del compuesto del ejemplo 19. Masa: (M + 1), 376

## Ejemplo 21

1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

50 **[0101]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 3, partiendo del compuesto del ejemplo 20. Masa: (M + 1), 404

## Ejemplo 22

N-(1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida

55 **[0102]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 4, partiendo del compuesto del ejemplo 20. Masa: (M + 1), 418

## Ejemplo 23

60 1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo

**[0103]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando 2-metil-4-fluoro-5-hidroxiindol en lugar de 5-hidroxiindol. Masa: (M + 1), 542

## Ejemplo 24

1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina

5 **[0104]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 2, partiendo del compuesto del ejemplo 23. Masa: (M + 1), 408

Ejemplo 25

1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

10 **[0105]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 3, partiendo del compuesto del ejemplo 24. Masa: (M + 1), 436

Ejemplo 26

15 N-(1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida

20 **[00106]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 4, partiendo del compuesto del ejemplo 24. Masa: (M + 1), 450

Ejemplo 27

N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina

25 **[0107]** El compuesto del ejemplo 24 (100 mg) se calentó a reflujo con ciclopropanocarbaldehído (2 eq.) en EtOH (8 ml) durante 4 horas. A la reacción se le añadió NaBH<sub>4</sub> (2,2 eq), la reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos y se evaporó. La solución se purificó con columna de gel de sílice para obtener el producto del título (50 mg). Masa: (M+1), 462

30 Ejemplo 28

N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N-metilciclopropanamina propanamine

35 **[0108]** El compuesto del ejemplo 27 (50 mg) se mezcló con HCHO (2 eq, 37 % en H<sub>2</sub>O), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2 eq) en DCM (5 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna de gel de sílice para obtener el producto del título (20 mg). Masa: (M + 1), 476

Ejemplo 29

40 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo

45 **[0109]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 19, usando 2-metil-5-hidroxiindol en lugar de 5-hidroxiindol. Masa: (M + 1), 524 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina

**[0110]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 2, partiendo del compuesto del ejemplo 29. Masa: (M+1), 390

Ejemplo 31

50 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina

**[0111]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 3, partiendo del compuesto del ejemplo 30. Masa: (M+1), 418

Ejemplo 32

N-(1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)-acetamida

60 **[0112]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 4, partiendo del compuesto del ejemplo 30. Masa: (M+1), 432

Ejemplo 33

65 N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxamida

**[0113]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 11, usando ciclopropilamina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. Masa: (M + 1), 476

5 Ejemplo 34

N-((1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)metil)ciclopropanamina amine

10 **[0114]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo de referencia 12, partiendo del compuesto del ejemplo 34. Masa: (M + 1), 462

Ejemplo 35

15 N-((1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)metil)-N-metilciclopropanamina

**[0115]** El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 28, partiendo del compuesto del ejemplo 34. Masa: (M + 1), 476

20 Ejemplos de formación de sales:

**[0116]** El compuesto del ejemplo 21 (o del ejemplo 24, o del ejemplo 25, o del ejemplo 27, o del ejemplo 28) (100 mg) se disolvió en EtOAc (1 ml), y a la solución se le añadió solución de HCl 2 N/éter (0,5 ml). La solución se evaporó para obtener un sólido blanquecino como lo es su sal de HCl.

25 **[0117]** Las otras sales farmacéuticamente aceptables, tales como ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico; o succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico pueden prepararse de manera similar. Puede hacerse a temperaturas más altas con EtOH, MeOH o isopropanol así como con otros disolventes farmacéuticamente aceptables.

30 Ejemplos de formulación:

**[0118]** Los siguientes son ejemplos de las formulaciones y estas son puramente ilustrativas y no deben interpretarse como restrictivas.

35 Ejemplo de formulación 1:

**[0119]**

40		Cada cápsula contiene:
	Compuesto del ejemplo 21 (o del ejemplo 24, o del ejemplo 25, o del ejemplo 27, o del ejemplo 28)	100,0 mg
	Almidón de maíz	23,0 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	22,5 mg
45	Hidroximetilpropilcelulosa	3,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
		<hr/>
		150,0 mg

Ejemplo de formulación 2:

50 **[0120]**

		Una solución contiene:
	Compuesto del ejemplo 20 (o del ejemplo 24, o del ejemplo 25, o del ejemplo 27, o del ejemplo 28)	de 1 a 10 g
55	Acido acético o hidróxido sódico	de 0,5 a 1 g
	p-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
	Agua purificada	<u>de 88,9 a 98,4 g</u>
		100,0 g

60 Ejemplo de formulación 3:

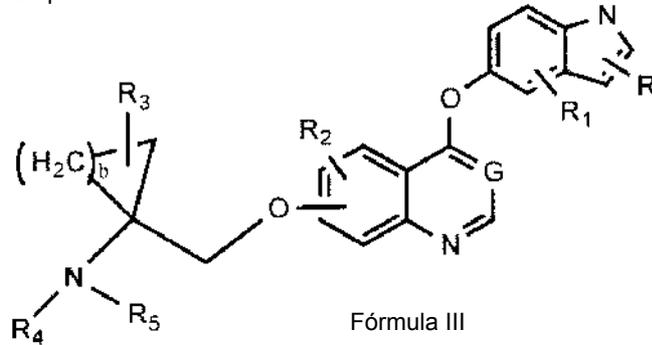
**[0121]**

Un polvo para mezclar con productos alimenticios contiene:

5	Compuesto del ejemplo 20	de 1 a 10 g
	(o del ejemplo 24, o del ejemplo 25, o del ejemplo 27, o del ejemplo 28)	
	Almidón de maíz	de 98,5 a 89,5
	Acido silícico anhidro ligero	<u>0,5 g</u> 100,0 g

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula III



5

En el que

G se selecciona de entre C-R, o N;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi;

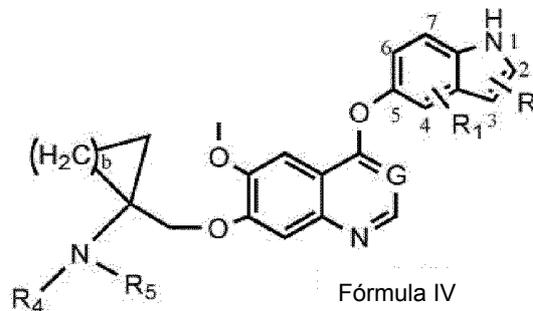
10

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente de entre H, halógeno, halógeno-C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alcoxilcoxi, C<sub>1-6</sub> alquenoilo, C<sub>1-6</sub> alquinoilo, C<sub>1-6</sub> alquilo-OC(=O)-, arilo-OC(=O)-, arilo-C<sub>1-6</sub> alquilenilo-OC(=O)-, C<sub>1-6</sub> alquilo-C(=O)-, arilo-(=O)-, arilo-C<sub>1-6</sub> alquilenilo-C(=O)-; b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula IV



20

en el que

R<sub>1</sub> es H o 4-F;

R<sub>4</sub> es H o CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-;

25

b se selecciona de entre 1, 2 o 3;

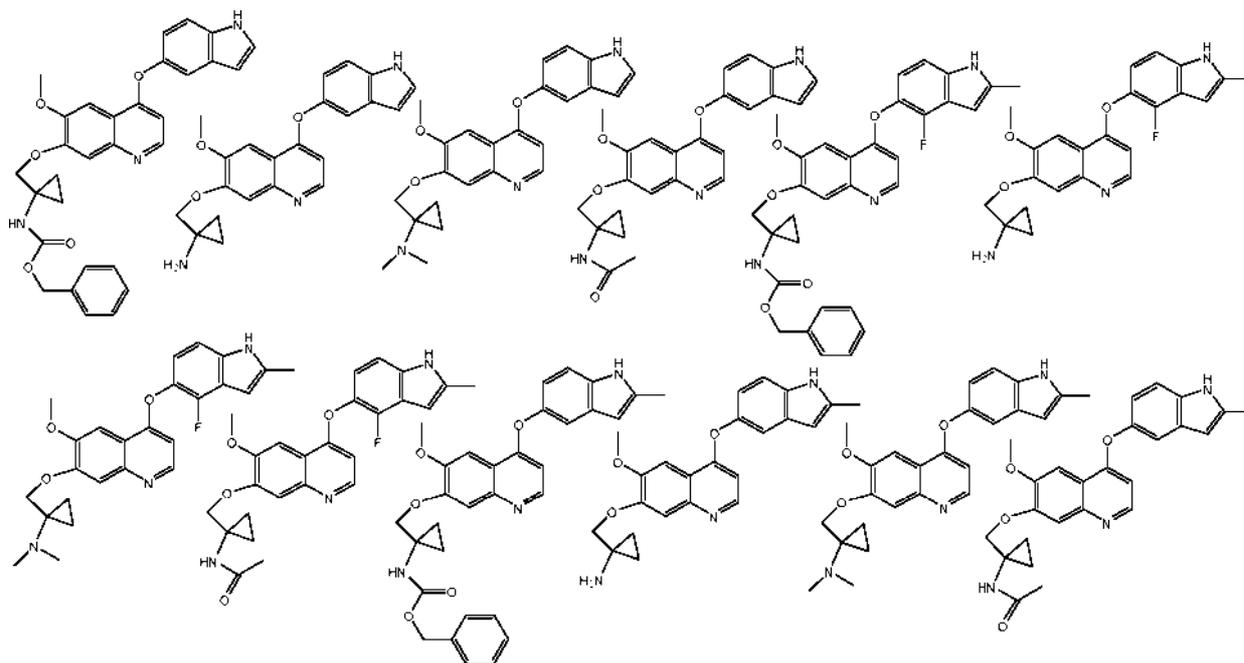
G es CH o N;

R es H o 2-CH<sub>3</sub>;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

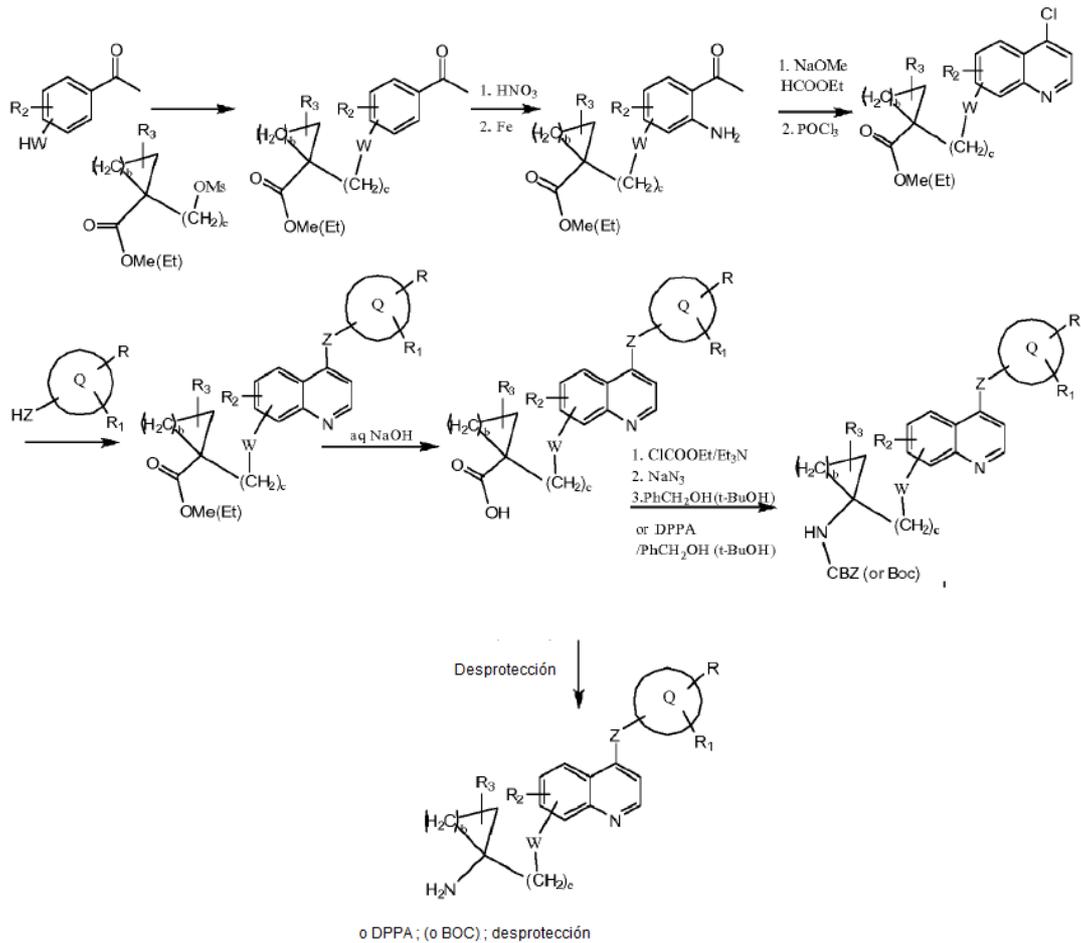
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
- 1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo
- 1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina
- 1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina
- 10 N-(1-((4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida
- 1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi) metil)ciclopropilcarbamato de bencilo
- 1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina
- 1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina
- N-(1-((4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida
- 15 N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina
- N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-N-
- metilciclopropanamina
- 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropilcarbamato de bencilo
- 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanamina
- 1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-
- 20 iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)-N,N-dimetilciclopropanamina N-(1-((6-Metoxi-4-(2-metil-1H-indol-5-
- iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil)acetamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula III de la reivindicación 1, usando uno de los siguientes procedimientos químicos:

25



Los derivados del andamiaje de la quinazolina se pueden preparar de manera similar de acuerdo con el procedimiento químico descrito anteriormente.

- 5
6. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o un hidrato o solvato del compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso terapéutico.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, proliferativa, crónica inflamatoria o angiogénica que es causada por exceso de angiogénesis o angiogénesis inapropiada.
- 15
9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, proliferativa, crónica inflamatoria o angiogénica que es causada por exceso de angiogénesis o angiogénesis inapropiada.

Xenoinjerto de HT29 de colon humano

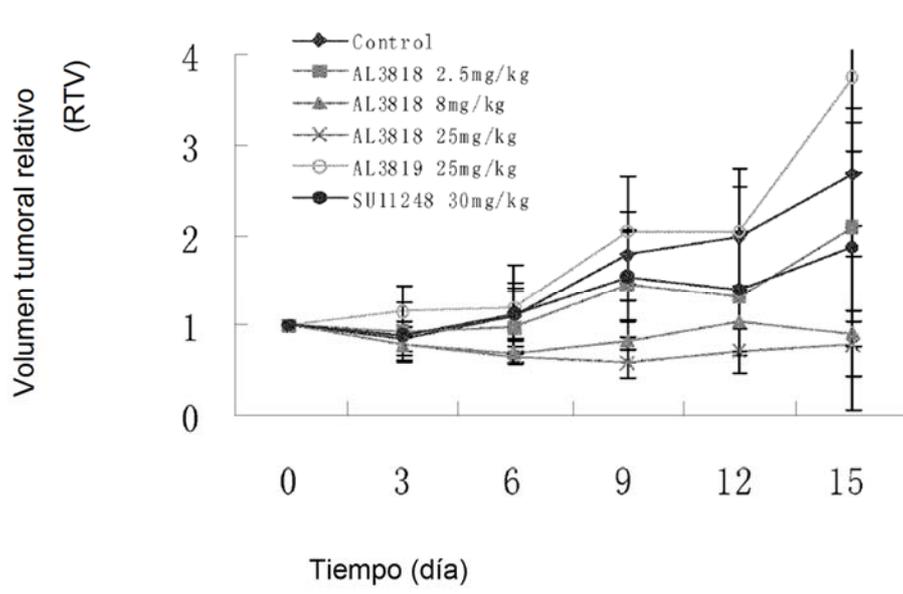


Figura 1

Xenoinjerto de A549 de NSCLC

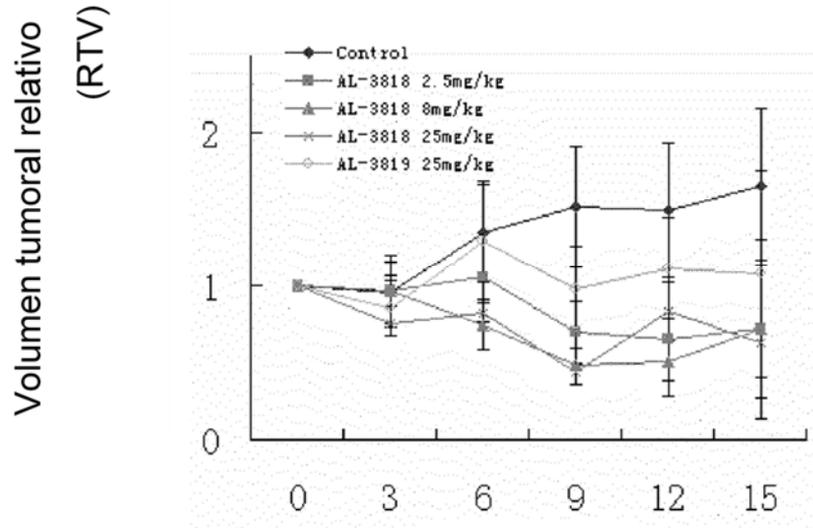


Figura 2

Resultados en un xenoinjerto de células de cáncer de hígado Bel-7402

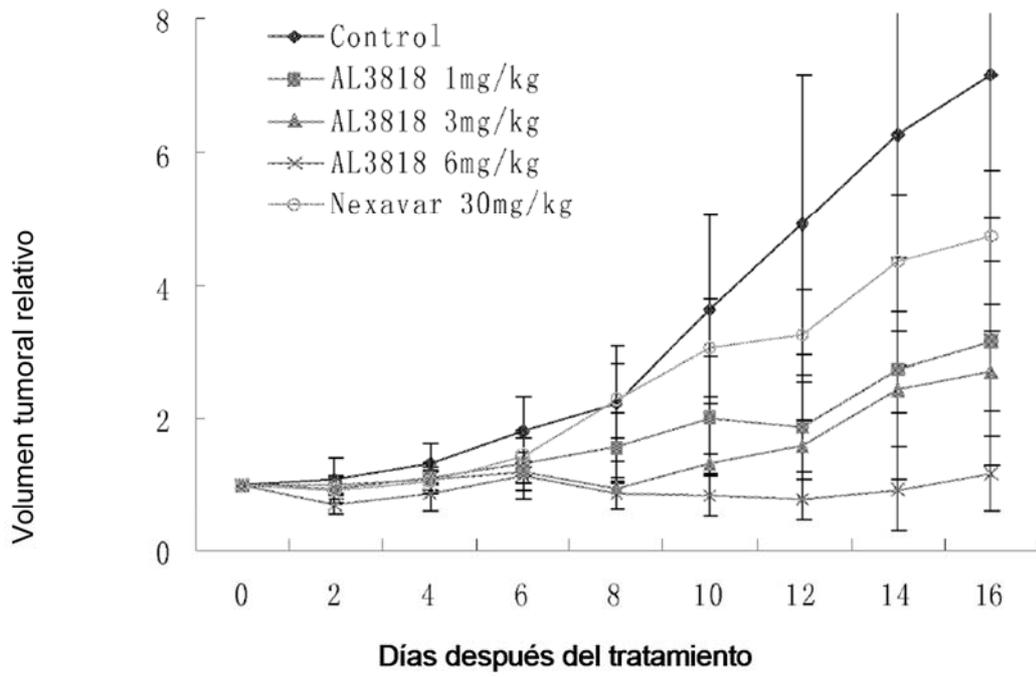


Figura 3

Efectos de AL3818 sobre el xenoinjerto de MDA-MB-435 de cáncer de mama humano

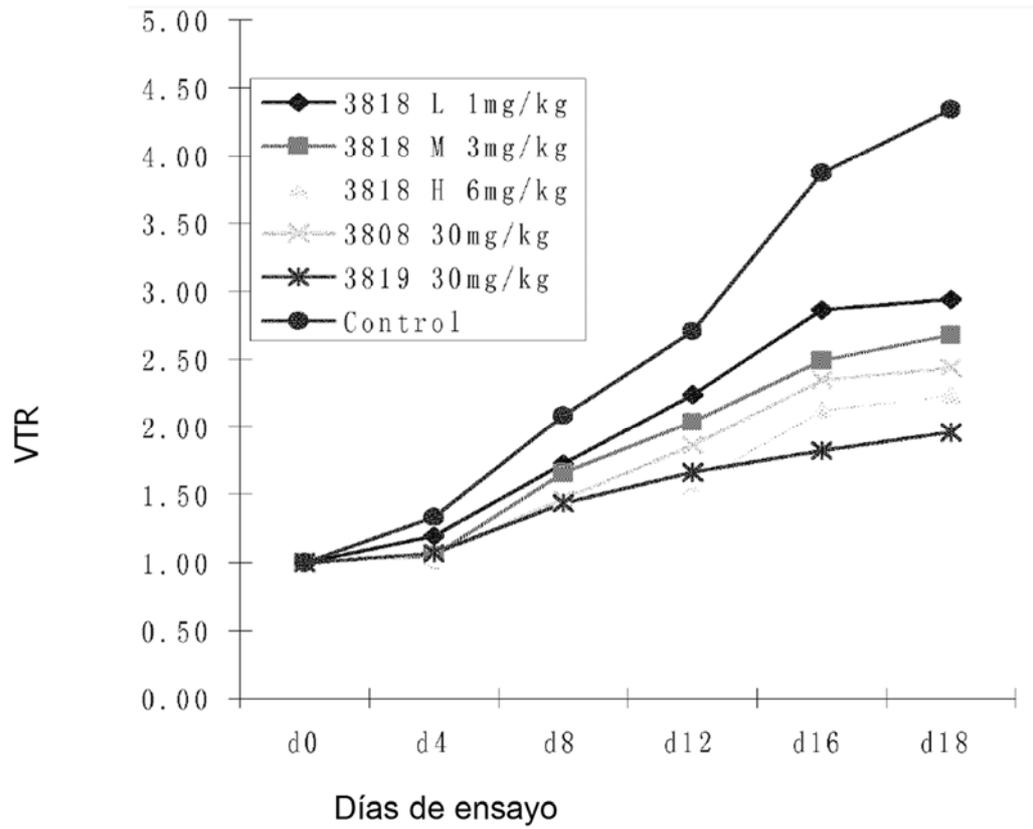


Figura 4