

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 464**

51 Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013 PCT/EP2013/002577**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048532**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013 E 13756318 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2900643**

54 Título: **Derivados de quinazolinona como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

26.09.2012 EP 12006707

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER y
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

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 2 654 464 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 quinazolinona como inhibidores de PARP

Antecedentes de la invención

5 La invención tuvo el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de quinazolinona que inhiben la actividad de las tanquirasas (TANK) y la poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos de preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades usando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta creciente familia de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se conoce como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

20 La TANK-1 parece ser necesaria para la polimerización de la poli(ADP-ribosa) asociada al huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación precisa y el mantenimiento de la bipolaridad del huso. Además, se ha demostrado que la actividad de PARP de TANK-1 es necesaria para la separación normal de los telómeros antes de la anafase. La interferencia con la actividad de la tanquirasa PARP da como resultado una mitosis aberrante, que engendra una detención transitoria del ciclo celular, probablemente debido a la activación del punto de control del huso, seguida de la muerte celular. Por lo tanto, se espera que la inhibición de las tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre las células tumorales en proliferación (WO 2008/107478).

25 Los inhibidores de PARP están descritos por M. Rouleau et al. in Nature Reviews, Volume 10, 293-301 in clinical cancer studies (Tabla 2, página 298).

30 Según una revisión de Horvath and Szabo (Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181), los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP potencian la muerte de células cancerosas principalmente porque interfieren con la reparación del ADN a diversos niveles. Estudios más recientes también han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, ya sea inhibiendo la expresión del factor de crecimiento o inhibiendo las respuestas proliferativas celulares inducidas por factores de crecimiento. Estos hallazgos también pueden tener implicaciones en el modo de los efectos contar el cáncer de los inhibidores de PARP in vivo.

35 También un estudio de Tentori et al. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP anulan la migración inducida por VEGF o factor de crecimiento placentario y previenen la formación de redes tipo túbulo en sistemas basados en células, y deterioran la angiogénesis in vivo. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por factores de crecimiento es deficiente en ratones con deficiencia genética para PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan evidencia para dirigir a PARP para antiangiogénesis, agregando nuevas implicaciones terapéuticas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer.

40 Se sabe bien que los defectos en las rutas de señalización conservadas desempeñan papeles clave en los orígenes y el comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368). La ruta Wnt es un objetivo para la terapia contra el cáncer. Una característica clave de la ruta Wnt es la proteólisis regulada (degradación) de la β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Las proteínas como WTX, APC o Axin están implicadas en el proceso de degradación. Una degradación adecuada de β -catenina es importante para evitar una activación inapropiada de la ruta Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las tanquirasas inhiben la actividad de Axin y, por consiguiente, inhiben la degradación de β -catenina.

45 En consecuencia, los inhibidores de la tanquirasa aumentan la degradación de la β -catenina. Un artículo en the journal *Nature* no solo ofrece nuevos conocimientos importantes sobre las proteínas que regulan la señalización de Wnt, sino que también respalda el enfoque para antagonizar los niveles de β -catenina y la localización a través de moléculas pequeñas (Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células cancerosas DLD-1-. Encontraron que XAV939 bloqueó la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina al aumentar los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. El trabajo posterior de los autores estableció que XAV939 regula los niveles de AXIN mediante la inhibición de las tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), ambos son miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao et al., Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que son bien tolerados.

5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 que inhiben la Tanquirasa 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y malestares inducidos por TANK.

Los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 se pueden usar además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, son particularmente apropiados para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con la actividad TANK no regulada o alterada.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para la investigación experimental

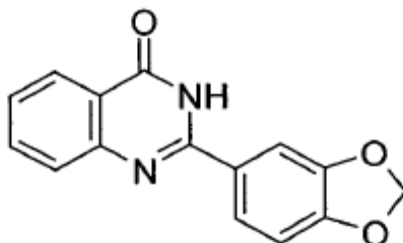
15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención se puede determinar mediante ensayos in vitro. Por lo general, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es por lo general considerablemente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente se continúa hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que se detecten esencialmente no más células indeseadas en el cuerpo.

25 Técnica anterior

E. Wahlberg et al., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283:

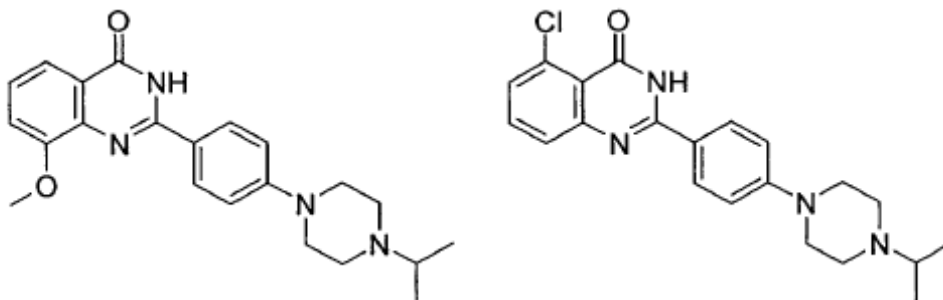
La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de la Tanquirasa



$IC_{50}(TNKS1) = 590 \text{ nM}$, $IC_{50}(TNKS2) = 600 \text{ nM}$; ensayo celular: sin efecto a $30 \mu\text{M}$.

30 WO 2010/106436 (Resverlogix Corp.):

Los siguientes compuestos se describen como agentes antiinflamatorios



Los derivados de (Aza-)isoquinolinona se describen como intermedios en el documento EP 1020445. Los derivados de isoquinolinona se describen como inhibidores de PARP en el documento WO 2010/133647.

Los derivados de isoquinolinona se describen por:

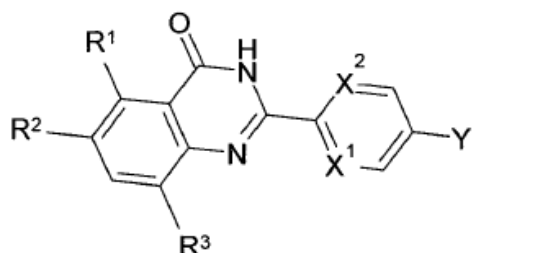
Won-Jea Cho et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1998), 8, 41-46;

5 Sung Hoon Cheon et al, Archives of Pharmacal Research (1997), 20, 138-143;

Sung Hoon Cheon et al, Archives of Pharmacal Research (2001), 24, 276-280.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos únicos según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



10 en la que

R¹, R² cada uno, independientemente el uno del otro, indican H, F o Cl,

R³ representa H, F, Cl, CH₃ o OCH₃,

X¹, X² cada uno independientemente el uno del otro, indican CH o N,

Y representa A, Cyc u

15 oxiraniilo, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o diazepanilo, que pueden estar no sustituidos o mono o disustituidos por = O, Hal, OH y/o A',

A' representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por un átomo de O y/o un átomo de H puede ser reemplazado por un OH,

20 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 2-10 átomos de C, en el que dos átomos de carbono adyacentes pueden formar un enlace doble y/o uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por N-, O- y/o átomos de S y en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/u OH,

Cyc representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por un OH, Hal o A',

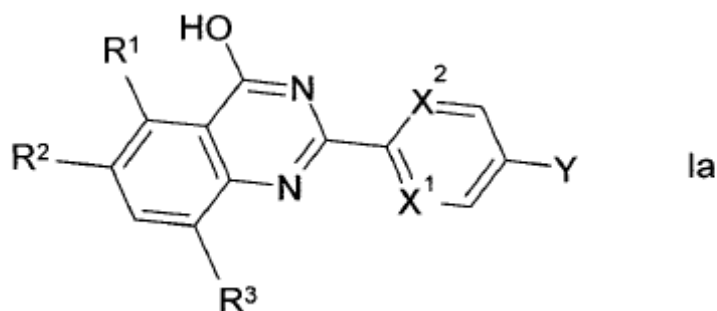
Hal representa F, Cl, Br o I,

25 con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³ no sea H, y con la condición de que Y no sea 4-isopropil-1-piperazinilo, y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

El objeto actualmente reivindicado se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación, que va más allá del alcance de las reivindicaciones, solo sirve como información.

30 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y a sus tautómeros de fórmula la



Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1.

5 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

10 Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de las unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar por lo general usando métodos bien conocidos, como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

25 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, malestar, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, malestar o trastorno.

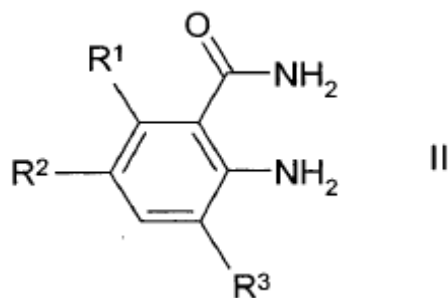
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

30 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son en particular preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

35 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

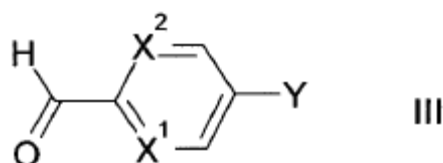
La invención se refiere a los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque

a) un compuesto de fórmula II



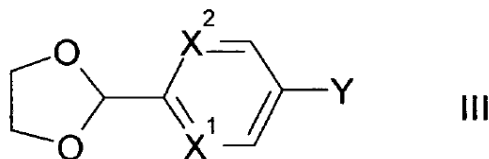
en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se hace reaccionar

i) con un compuesto de fórmula III



5 en la que X¹, X² y Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

ii) con un compuesto de fórmula IV



en la que X¹, X² y Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

b) un radical Y se convierte en otro radical Y por

10 i) conversión de un alcohol en un grupo éter,

ii) conversión de un grupo éster en un grupo alcohol,

iii) conversión de un grupo nitro en un grupo amino,

iv) conversión de un grupo amino en un grupo amino alquilado y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

15 Anteriormente y después, los radicales R¹, R², R³, X¹, X² e Y tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

A representa alquilo, este es ramificado o no ramificado (lineal), y tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente representa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, adicionalmente preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A en particular muy preferiblemente representa alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A preferiblemente representa CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃. Cyc representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A'.

A' representa alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede ser reemplazado por un átomo de O y/o un átomo de H puede ser reemplazado por OH, X¹ preferiblemente representa CH.

5 Y preferiblemente representa 1-hidroxi-1-metil-etilo, (2-metoxi-etoxi)-1-metil-etilo, (2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etilo, tert-butilo, 4-metilpiperazinilo, 1-etilo, 1-hidroxi-propilo, 2-metiltetrahidrofuran-2-ilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, (2-aminoetoxi)-1-metiletilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etilo, 1,1-dioxo-116- tiomorfolin-4-ilo, 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo o 4-metil-[1,4] diazepam-1-ilo.

Y en particular preferiblemente representa 1-hidroxi-1-metil-etilo o tert-butilo.

10 Hal preferiblemente representa F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, esto es, son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden tener lugar en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

15 Los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de variantes conocidas per se, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

20 Los compuestos de partida de las fórmulas II, III y IV son generalmente conocidos. Sin embargo, si son novedosos, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

25 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o con un compuesto de fórmula IV en presencia de un agente oxidante como disulfito de sodio.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -10° y 160°, normalmente entre 30° y 160°, en particular entre aproximadamente 100° y aproximadamente 160°. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte.

30 Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilenglicol monometilo o monoetiléter, etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

35

Se da preferencia particular a DMF, NMP o DMA.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener adicionalmente convirtiendo un radical Y en otro radical Y por

- 40
- i) conversión de un alcohol en un grupo éter,
 - ii) conversión de un grupo éster en un grupo alcohol,
 - iii) conversión de un grupo nitro en un grupo amino,
 - iv) conversión de un grupo amino en un grupo amino alquilado.

Etapa i):

45 La conversión de un alcohol en un grupo éter se lleva a cabo en condiciones estándar.

Etapa ii):

La conversión de un grupo éster en un grupo alcohol, preferiblemente se lleva a cabo en presencia de cloruro de Cerio (III) con un cloruro de alquilmagnesio en THF en condiciones estándar o con hidruro de litio-aluminio en THF.

Etapa iii) y iv):

5 La conversión de un grupo nitro en un grupo amino o la conversión de un grupo amino en un grupo amino alquilado se lleva a cabo en condiciones estándar.

Los ésteres se pueden saponificar, por ejemplo, usando ácido acético o usando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100°.

Sales farmacéuticas y otras formas

10 Dichos compuestos según la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales apropiadas haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 también se incluyen. 15 En el caso de ciertos compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 incluyen los siguientes: 20 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galactato (del ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato. 25 30 35

Además, las sales de bases de los compuestos según la invención incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sales de sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Las sales de los 40 compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N, N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, 45 glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil) metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; dialquilo (C₁-C₄) sulfatos, por ejemplo dimetil, dietil y diamil sulfato; haluros de aril alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite según la invención se pueden preparar usando tales sales. 50

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina. 55

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I, según la reivindicación 1 se preparan poniendo la forma de la base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se mencionó, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular, si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Adicionalmente, se pretende que un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopo de los mismos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que generalmente ocurre de forma natural. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ya sea que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 marcado con isótopo se puede usar de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es apropiado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, esto es, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 marcado con isótopo, generalmente se puede preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo marcado sin isótopo. mediante un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias

- para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente resulta en una reducción de la energía del estado base para un enlace químico y, de este modo, causa una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de montura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las proporciones de distribución del producto se pueden alterar sustancialmente. Para la explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo se puede modificar drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.
- 5
- 10 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en el arte intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras se conservan las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de reducción de eliminación, dosis y costos de materiales.
- 15
- 20 Lo siguiente está destinado a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en la cual diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de deuterio con hidrógeno de este tipo.
- 25
- El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.
- 30
- 35
- La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 40
- 45 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en particular preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el procedimiento de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.
- 50
- 55 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración a través de cualquier procedimiento apropiado deseado, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describió anteriormente y rellenando con ella conchas de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden adicionar a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede adicionar un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes apropiados, así como colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma apropiada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de hacer comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeo de comprimidos. A continuación, la mezcla lubricada se prensa para dar comprimidos. Los compuestos según la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se pueden presionar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden adicionar tintes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Se pueden preparar líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden adicionar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietileno sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se extienda o retrase, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamento dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspirtamido-fenol o poli(óxido de etileno) polilisina, sustituidos por radicales de palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido

polihidroxitútrico, polioleósteres, poliacetales, polidihidroxi piranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo se puede liberar del emplastro mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rociadores, aerosoles o aceites.

10 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de crema ya sea parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador apropiado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en la que se inhala tabaco, esto es, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden
25 soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se almacenan en estado congelado en seco (liofilizado), de modo que solo la adición del líquido estéril portador, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usar es necesario. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

40 Es evidente que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son apropiadas para la administración oral pueden comprender aromas.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el procedimiento de administración, y en última instancia es determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo desde 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente por lo general en el intervalo desde 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, la
50 cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es generalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o generalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma como la

fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

5 Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención adicionalmente se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo del medicamento adicional.

10 La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

15 El conjunto comprende recipientes apropiados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

20 "Tratamiento" como se usa en este documento, significa un alivio, en todos o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización, o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

25 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, en todos o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener una mayor progresión o el empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en este documento, tal como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

30 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 inhibe la tanquirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, por ejemplo, en una
35 composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

40 Los presentes compuestos son apropiados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento del cáncer, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, las lesiones del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer, la esclerosis múltiple y las enfermedades cardiovasculares, las lesiones del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

45 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

50 También se incluye el uso de los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tanquirasa o una tanquirasa inducida en un mamífero, en la que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en el arte sin un esfuerzo excesivo.

La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por tanquirasa" se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de la tanquirasa incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de tanquirasa juega un papel.

10 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en la inhibición de la tanquirasa.

15 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento del cáncer, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, las lesiones del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso en el tratamiento o prevención del cáncer, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los cánceres representativos de los que los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

25 Las enfermedades cardiovasculares representativas de que los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

30 Los compuestos descritos de fórmula I, según la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes contra el cáncer. Como se usa en este documento, el término "agente contra el cáncer" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para el tratamiento del cáncer.

35 El tratamiento contra el cáncer definido en este documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, adicionalmente del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

40 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de las células (por ejemplo, ácido trans-retinoico total, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

50 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de la LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);

- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia del EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinil-fenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 5
- (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la $\alpha v\beta 3$ integrina y angiotatina);
- 10
- (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 15
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- (viii) métodos de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, métodos para el reemplazo de genes aberrantes, tales como método de aberrante de p53 o aberrante de BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia enzimática de profármaco dirigida por genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 20
- (ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, métodos ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y métodos que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- 25
- 30 Los medicamentos de la tabla 1 a continuación se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina
	Tiotepa	Streptozocina
	Cloroambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	

ES 2 654 464 T3

Agentes de platino	<p>Cisplatino</p> <p>Oxaliplatino</p> <p>Espiropatino</p> <p>Carboxifalatoplatino</p> <p>Tetraplatino</p> <p>Ormiplatino</p> <p>Iproplatin</p>	<p>Carboplatino</p> <p>ZD-0473 (AnorMED)</p> <p>Lobaplatino (Aetema)</p> <p>Satraplatin (Johnson Matthey)</p> <p>BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)</p> <p>SM-11355 (Sumitomo)</p> <p>AP-5280 (Acceso)</p>
Antimetabolitos	<p>Azacitidina</p> <p>Gemcitabina</p> <p>Capecitabina</p> <p>5-fluorouracilo</p> <p>Floxuridina</p> <p>2-clorodesoxiadenosina</p> <p>6-Mercaptopurina</p> <p>6-Tioguanina</p> <p>Citarabina</p> <p>2-fluorodesoxicidina</p> <p>Metotrexato</p> <p>Idatrexato</p>	<p>Tomudex</p> <p>Trimetrexato</p> <p>Deoxicoformicina</p> <p>Fludarabina</p> <p>Pentostatina</p> <p>Raltitrexed</p> <p>Hidroxiurea</p> <p>Decitabina (SuperGen)</p> <p>Clofarabina (Bioenvisión)</p> <p>Irofulven (MGI Pharrna)</p> <p>DMDC (Hoffmann-La Roche)</p> <p>Etinilcidina (Taiho)</p>
Inhibidores de la topoisomerasa	<p>Amsacrina</p> <p>Epirubicina</p> <p>Etopósido</p> <p>Tenipósido o mitoxantrona</p> <p>Irinotecan (CPT-11)</p> <p>7-etil-10-hidroxycamptotecina</p> <p>Topotecan</p> <p>Dexrazoxanet (TopoTarget)</p>	<p>Rubitecan (SuperGen)</p> <p>Mesilato de exatecan (Daiichi)</p> <p>Quinamed (ChemGenex)</p> <p>Gimatecan (Sigma-Tau)</p> <p>Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)</p> <p>TAS-103 (Taiho)</p> <p>Elsamitrucin (Spectrum)</p> <p>J-107088 (Merck & Co)</p>

ES 2 654 464 T3

	Pixantrona (Novuspharna) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamycin) Deoxirrubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxo-rubicina Mitoxantron (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido Bleomicinico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gema Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) 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) Isohomohalicondrina-B(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-paclitaxel (Enzon)

ES 2 654 464 T3

	<p>Epitolona B (Novartis)</p> <p>T 900607 (Tularik)</p> <p>T 138067 (Tularik)</p> <p>Criptoficina 52 (Eli Lilly)</p> <p>Vinflunina (Fabre)</p> <p>Auristatin PE (Teikoku Hormone)</p> <p>BMS 247550 (BMS)</p> <p>BMS 184476 (BMS)</p> <p>BMS 188797 (BMS)</p> <p>Taxoprexina (Protarqa)</p>	<p>AZ10992 (Asahi)</p> <p>IDN-5109 (Indena)</p> <p>AVLB (Prescient NeuroPharma)</p> <p>Azaepothilon B (BMS)</p> <p>BNP- 7787 (BioNumerik)</p> <p>CA-4-profármaco (OXiGENE)</p> <p>Dolastatina-10 (NrH)</p> <p>CA-4 (OXiGENE)</p>
Inhibidores de aromatasa	<p>Aminoglutetimida</p> <p>Letrozol</p> <p>Anastrazol</p> <p>Formestan</p>	<p>Exemestano</p> <p>Atamestan (BioMedicines)</p> <p>YM-511 (Yamanouchi)</p>
Inhibidores de timidilato sintasa	<p>Pemetrexed (Eli Lilly)</p> <p>ZD-9331 (BTG)</p>	<p>Nolatrexed (Eximias)</p> <p>CoFactor™ (BioKeys)</p>
Antagonistas de ADN	<p>Trabectedina (PharmaMar)</p> <p>Glufosfamida (Baxter International)</p> <p>Albúmina + 32P (Isotope Solutions)</p> <p>Tymectacina (NewBiotics)</p> <p>Edotreotida (Novartis)</p>	<p>Mafosfamida (Baxter International)</p> <p>Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals)</p> <p>O6-bencilguanina (Paligent)</p>
Inhibidores de la farnesil transferasa	<p>Arglabina (NuOncology Labs)</p> <p>Ionafarniba (Schering-Plough)</p> <p>BAY-43-9006 (Bayer)</p>	<p>Tipifarniba (Johnson & Johnson)</p> <p>alcohol perílico (DOR BioPharma)</p>
Inhibidores de bomba	<p>CBT-1 (CBA Pharma)</p> <p>Tariquidar (Xenova)</p> <p>MS-209 (Schering AG)</p>	<p>Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly)</p> <p>Dicitrato de biricodar (Vertex)</p>

ES 2 654 464 T3

Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetilo (Titán) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteínasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de la ribonucleótido reductasa	Maltolato de galio (Titán) Triapin (Vion)	Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de la endotelina-A	Atrasentann (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligando)	Alitretinoína (Ligando)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna para el Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna para Melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia de Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSK-154 (Tragen) Vacuna contra cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Agentes hormonales y antihormonales	<p>Estrógenos</p> <p>Estrógenos conjugados</p> <p>Etinilestradiol</p> <p>Clotrianiseno</p> <p>Idenestrol</p> <p>Caproato de hidroxiprogesterona</p> <p>Medroxiprogesterona</p> <p>Testosterona</p> <p>Propionato de testosterona</p> <p>Fluoximesterona</p> <p>Metiltestosterona</p> <p>Dietilestilbestrol</p> <p>Megestrol</p> <p>Tamoxifeno</p> <p>Toremofina</p> <p>Dexametasona</p>	<p>Prednisona</p> <p>Metilprednisolona</p> <p>Prednisolona</p> <p>Aminoglutetimida</p> <p>Leuprolida</p> <p>Goserelina</p> <p>Leuporelina</p> <p>Bicalutamida</p> <p>Flutamida</p> <p>Octreotida</p> <p>Nilutamida</p> <p>Mitotano</p> <p>P-04 (Novogen)</p> <p>2-Metoxiestradiol (EntreMed)</p> <p>Arzoxifeno (Eli Lilly)</p>
Agentes fotodinámicos	<p>Talaporfina (Light Sciences)</p> <p>Teralux (Theratechnologies)</p> <p>Motexafina-Gadolinio (Pharmacyclics)</p>	<p>Bacteriofeoforbicida de Pd (Yeda)</p> <p>Texafirina de Lutecio (Pharmacyclics)</p> <p>Hipericina</p>
Inhibidores de tirosina quinasa	<p>Imatinib (Novartis)</p> <p>Leflunomida (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca)</p> <p>Erlotinib (Oncogene Science)</p> <p>Canertjnib (Pfizer)</p> <p>Escualamina (Genaera)</p> <p>SU5416 (Pharmacia)</p> <p>SU6668 (Pharmacia)</p> <p>ZD4190 (AstraZeneca)</p>	<p>Kahalida K (PharmaMar)</p> <p>CEP-701 (Cephalon)</p> <p>CEP-751 (Cephalon)</p> <p>MLN518 (Millenium)</p> <p>PKC412 (Novartis)</p> <p>Fenoxodiol O</p> <p>Trastuzumab (Genentech)</p> <p>C225 (ImClone)</p> <p>rhu-Mab (Genentech)</p>

ES 2 654 464 T3

	ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes varios	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell ^{MR} (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmififen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor agonista de histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NFkappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indusulam (estimulante de p-53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol TM (enjuague bucal de triclosán, Endo)

CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profámaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millenium)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)
CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (promotor de apoptosis. La Roche)
SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones: aq (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), µl (microlitro), ACN (acetónitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetónitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilene]-dimetilamonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoro borato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Abreviaturas:

GST = Glutatión-S-transferasa

20 FRET = transferencia de energía de resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

HEPES = solución reguladora de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico

DTT = Ditioneitol

BSA = albúmina de suero de bovino

CHAPS = detergente;

5 CHAPS = 3-[(3-colamidopropil) dimetilamonio]-1-propanosulfonato

Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alto grado para el que las condiciones de acoplamiento se han optimizado para producir un conjugado con prestaciones mejoradas para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren alta sensibilidad.

Prueba de actividad bioquímica de Tanquirasa 1 y 2: ensayo de autoparsilación

10 El ensayo de autoparsilación se realiza en dos etapas: la reacción enzimática en la que Tanquirasa-1 marcada con GST, Tanquirasa-2 resp. transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma de NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección donde se analiza un FRET de tiempo resuelto entre el anti-GST marcado con criptato unido a la etiqueta GST de la enzima y la estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación fue detectable directamente a través del aumento en la señal de HTRF.

15 El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo HTRF® de 384 pocillos (Cisbio, Codolet, France) en placas de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen nb Greiner y se utiliza para el cribado de alto rendimiento. Tanquirasa-1 marcada con GST 250nM (1023-1327 aa), respectivamente aproximadamente Tanquirasa-2 marcada con GST 250 nM (873-1166 aa) y bio-NAD 5 µM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) como el cosustrato se incuban en un volumen total de 5 µl (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0.05%, DTT 1.4 mM, DMSO al 0.5%, pH 7.7) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 90 minutos a 30 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 1 µl de solución EDTA 50 mM. 2 µl de la solución de detección (SA-Xlent® 1.6 µM (Cisbio, Codolet, France), Anti-GST-K® 7.4 nM (anti-GST marcado con Eu, Cisbio, Codolet, France) en HEPES 50 mM, KF 800 mM, BSA al 0.1%, EDTA 20 mM, CHAPS al 0.1%, pH 7.0). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, el HTRF se mide con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. La proporción de las señales de emisión se determina. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico usado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Los valores inhibidores (IC50) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

30 Medición de la inhibición celular de la tanquirasa

Como las tanquirasas se han descrito para modular el nivel celular de Axin2 (Huang et al., 2009; Nature), el aumento del nivel de Axin2 se usa como lectura para la determinación de la inhibición celular de las tanquirasas en un ensayo basado en Luminex.

35 Las células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 se siembran en placas de 96 pocillos con 1.5×10^4 células por pocillo. Al día siguiente, las células se tratan con una dilución en serie del compuesto de prueba en siete etapas como triplicado con una concentración final de DMSO de 0.3%. Después de 24 horas, las células se lisan en solución reguladora de lisis (Tris/HCl 20 mM, pH 8.0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%) y los lisados se clarifican por centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pocillos (0.65 µm). La proteína Axin2 se aísla de los lisados celulares mediante la incubación con un anticuerpo monoclonal anti-Axin2 (R&D Systems # MAB6078) que se une a perlas carboxi fluorescentes. A continuación, la Axin2 unida se detecta específicamente con un anticuerpo policlonal anti-Axin2 (Cell Signaling # 2151) y un anticuerpo secundario fluorescente de PE apropiado. La cantidad de proteína Axin2 aislada se determina en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) de acuerdo con las instrucciones del fabricante contando 100 eventos por pocillo. La inhibición de Tanquirasa por los compuestos de prueba da como resultado niveles más altos de Axin2 que se correlaciona directamente con un aumento de la fluorescencia detectable. Como controles, las células se tratan solo con solvente (control neutro) y con un inhibidor de referencia de tanquirasa IWR-2 (3E-06 M) que se refiere como control para el aumento máximo de Axin2. Para el análisis, los datos obtenidos se normalizan frente al control de solvente no tratado y se ajustan para la determinación de los valores de EC₅₀ usando el software Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo PARP1

50 Prueba de actividad bioquímica de PARP-1: ensayo de autoparsilación

El ensayo de autoparsilación se lleva a cabo en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 etiquetada con His transfiere ADP-ribosa/ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD/NAD biotinilada como cosustrato y la reacción de detección en un momento la FRET de tiempo resuelto entre el anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta His de la enzima y la estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina se analiza. La actividad de autoparsilación es detectable directamente a través del aumento en la señal de HTRF.

El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo HTRF® de 384 pocillos (Cisbio, Codolet, France) en placas de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen nb Greiner. Parp-1 etiquetado con His 35 nM (humano, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Germany) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) y NAD 800 nM como cosustrato se incuban en un volumen total de 6 µl (Tris/HCl 100 mM, cloruro de Mg 4 mM, IGEPAL® CA630 al 0.01%, DTT 1 mM, DMSO al 0.5%, pH 8, 13 ng/µl de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, EE. UU.)), en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 150 min a 23 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 4 µl de la solución de detención/detección (SA-Xlent® 70 nM (Cisbio, Codolet, France), Anti-His-K® 2.5 nM de (anti-His etiquetado con Eu, Cisbio, Codolet, France) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0.1%, EDTA 20 mM, pH 7.0). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, el HTRF se midió con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. La proporción de las señales de emisión se determina. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico usado es Olaparib (LClabs, Woburn, EE. UU.), en una concentración final de 1 µM. Los valores inhibidores (IC₅₀) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Descripción del ensayo ELISA TNKS1 y TNKS2

Ensayo de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: actividad ELISA (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2 se realiza un ELISA de actividad: en la primera etapa, se captura la TNKS etiquetada con GST en una placa recubierta con Glutathión. A continuación, el ensayo de actividad con NAD biotinilado se realiza en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática, el TNT etiquetado con GST transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se adiciona el conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y de este modo se captura en las placas. La cantidad de TNKS autoparsilada resp. biotinilada se detecta con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y, por lo tanto, con la actividad de TNKS.

El ELISA de actividad se realiza en placas de microtitulación recubiertas con glutathión de 384 pocillos (Express capture Glutathione coated plate, Biotac, Heidelberg, Germany). Las placas están preequilibradas con PBS. A continuación, las placas se incuban con 50 µl de 20 ng/pocillo de Tnks-1 marcada con GST (1023-1327 aa, preparada internamente), respectivamente Tnks-2 marcada con GST (873-1166 aa, preparada internamente) en solución reguladora de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0.05%, DTT 2 mM, pH 7.7) durante la noche a 4 °C. Las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. Los pocillos se bloquean mediante incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de solución reguladora de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0.05%, BSA al 0.5%). Después, las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. La reacción enzimática se realiza en 50 µl de solución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0.05%, DTT 1.4 mM, DMSO al 0.5%, pH 7.7) con bio-NAD 10 mM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Germany) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 1 hora a 30 °C. La reacción se detiene 3 veces lavando con PBS-Tween-20. Para la detección se adicionan 50 µl de 20 ng/µl de estreptavidina, HRP conjugado (MoBiTec, Göttingen, Germany) en PBS/ Tween-20 al 0.05%/BSA al 0.01% y las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de tres lavados con PBS-Tween-20, se adicionan 50 µl de solución de sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal ELISA Femto, (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Germany). Después de una incubación de 1 minuto a temperatura ambiente, las señales de luminiscencia se miden con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico usado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Los valores inhibidores (IC₅₀) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y después, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: si es necesario se adiciona agua, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1.

Condiciones de HPLC/MS A

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 1.8 min

velocidad de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

5 longitud de onda: 220 nm

espectroscopía de masas: modo positivo

Condiciones de HPLC/MS B

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 3.5 min

10 velocidad de flujo: 2.0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopía de masas: modo positivo

15 Condiciones de HPLC/MS C

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 2.8 min

velocidad de flujo: 2.40 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

20 Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

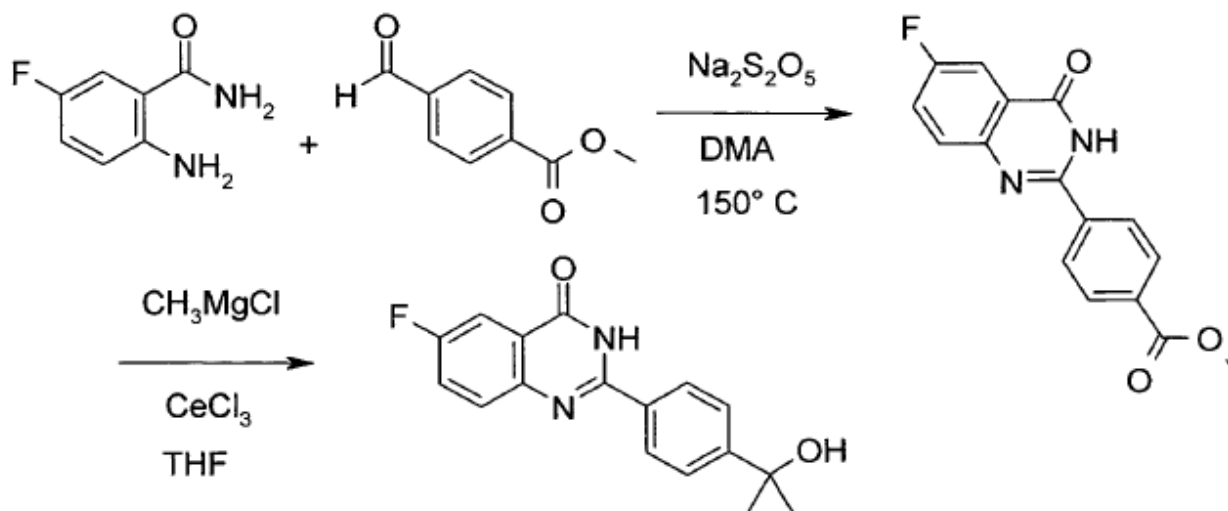
espectroscopía de masas: modo positivo

25 El ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando una señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con respecto a la señal del solvente residual ($\delta = 2.49$ ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

30 La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo único Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Ejemplo 1

Síntesis de 6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A1")

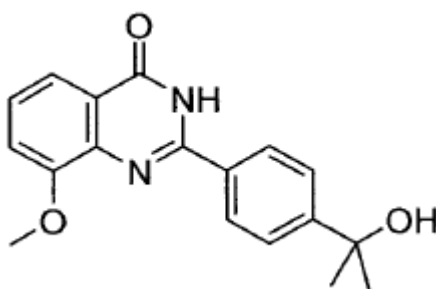


5 Una suspensión de 2-amino-5-fluorobenzamida (1.00 g, 6.49 mmol), 4-formilbenzoato de metilo (1.06 g, 6.49 mmol) y disulfuro de sodio (1.26 g, 6.62 mmol) en N, N-dimetilacetamida (13 ml) se calienta a 150 °C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el éster metílico del ácido 4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-benzoico como un sólido de color amarillo; HPLC/MS 2.08 min (C), [M+H] 299.

10 A una suspensión del éster metílico del ácido 4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-benzoico (1.53 g, 5.13 mmol) en THF (20 ml) se le adiciona cloruro de cerio (III) (1.33 g, 5.38 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se adiciona cloruro de metilmagnesio (solución al 20% en THF, 7.54 ml, 20.5 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se diluye con THF y se adiciona cuidadosamente una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se agita a fondo y se filtra con succión. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar la 6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como un sólido cristalino de color blanco; HPLC/MS 2.22 min (B), [M+H] 299. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

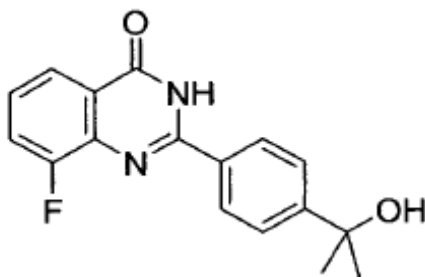
20 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metoxi-3H-quinazolin-4-ona ("A2")



HPLC/MS 1.61 min (C), [M+H] 311;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.47 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.72 (dd, J=7.8, 1.5, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.9, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 1.4, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.48 (s, 6H);

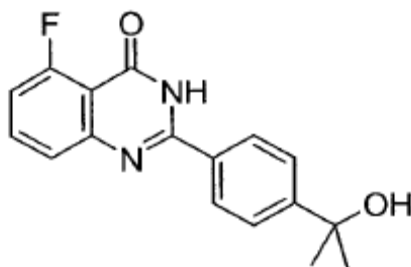
25 8-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A3")



HPLC/MS 2.11 min (B), [M+H] 299;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.79 (td, *J*=8.2, 5.7, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0, 1H), 7.23 (ddd, *J*=11.0, 8.2, 0.9, 1H), 5.15 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

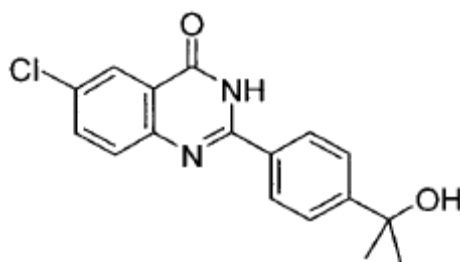
- 5 5-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A4")



HPLC/MS 1.81 min (C), [M+H] 299;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.63 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=8.0, 1H), 7.70 (ddd, *J*=10.7, 8.0, 1.3, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.49 (td, *J*=8.0, 4.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

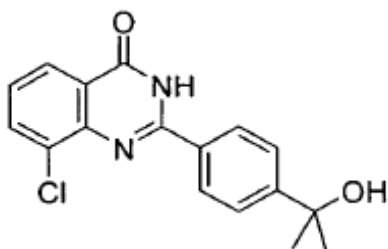
- 10 6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A5")



HPLC/MS 2.44 min (B), [M+H] 315;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.64 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.6, 2H), 8.09 (d, *J*=2.4, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 2.5, 1H), 7.76 (d, *J*=8.7, 1H), 7.63 (d, *J*=8.6, 2H), 5.19 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

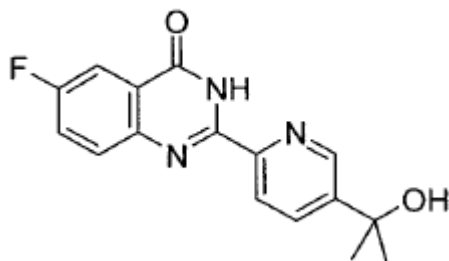
- 15 8-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A6")



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.70 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.6, 2H), 8.11 (dd, *J*=7.9, 1.4, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.4, 1H), 7.65 (d, *J*=8.6, 2H), 7.47 (t, *J*=7.8, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

HPLC/MS 2.50 min (B), [M+H] 315;

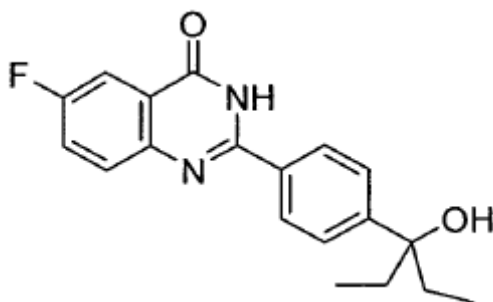
- 5 6-fluoro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]-3H-quinazolin-4-ona ("A13")



HPLC/MS 2.30 min (B), [M+H] 300;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.96 (s, 1H), 8.86 (d, *J*=1.6, 1H), 8.38 (d, *J*=8.3, 1H), 8.12 (dd, *J*=8.3, 2.2, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.76 (td, *J*=8.7, 3.1, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.52 (s, 6H);

- 10 2-[4-(1-etil-1-hidroxi-propil)fenil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A14")

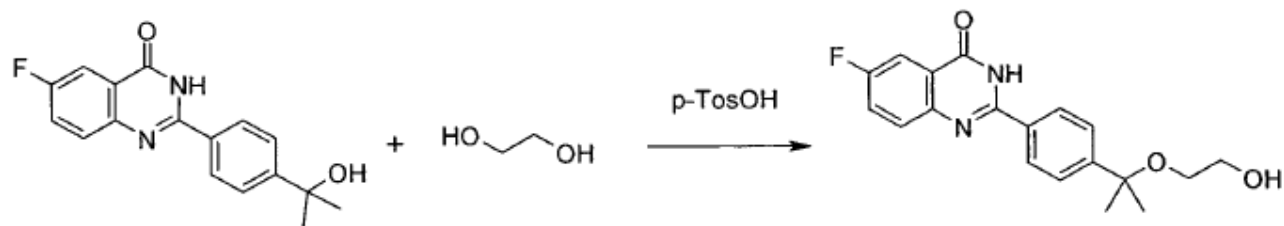


HPLC/MS 2.62 min (B), [M+H] 327;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

15 Ejemplo 2

Síntesis de 6-fluoro-2-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A7")

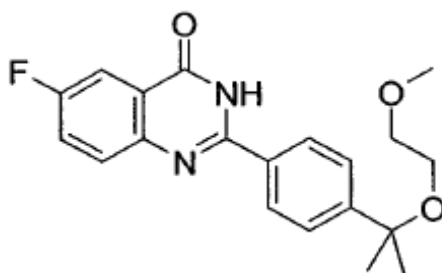


A una suspensión de 6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona (149 mg, 0.50 mmol) en etano-1,2-diol (2 ml), se le adiciona monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico (114 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión luego se calienta a 80 °C y la solución clara resultante se agita a esta temperatura durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se adiciona agua. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar la 6-fluoro-2-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como cristales de color blanco; HPLC/MS 2.28 min (B), [M+H] 343;

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.6$, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (td, $J=8.7$, 3.0, 1H), 7.61 (d, $J=8.6$, 2H), 4.58 (t, $J=5.7$, 1H), 3.50 (q, $J=5.6$, 2H), 3.19 (t, $J=5.6$, 2H), 1.51 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

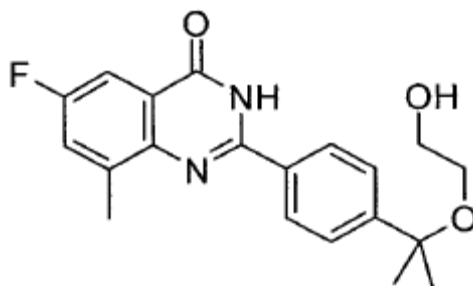
6-fluoro-2-[4-[1-(2-metoxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A8") (ejemplo de referencia)



- 15 HPLC/MS 2.61 min (B), [M+H] 357;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (td, $J=8.7$, 3.0, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.45 (dd, $J=5.7$, 4.2, 2H), 3.29 (dd, $J=5.7$, 4.2, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 6H);

6-fluoro-2-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A21")

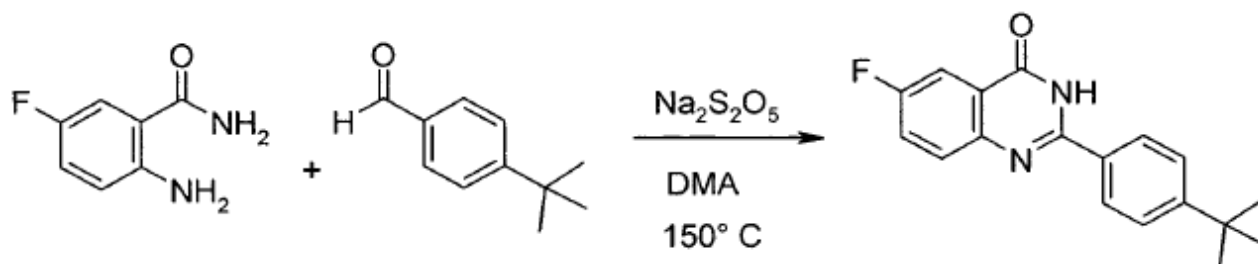


- 20 HPLC/MS 1.90 min (A), [M+H] 327;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.60 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.44 (m, 4H), 4.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.52 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 3

Síntesis de 2-(4-tert-butil-fenil)-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A9") (ejemplo de referencia)

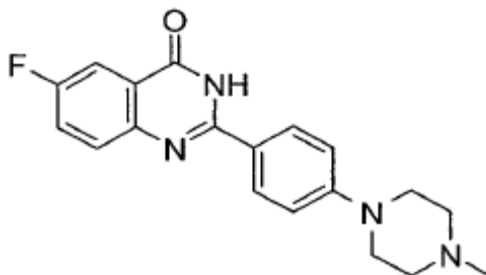


- 5 Una suspensión de 2-amino-5-fluorobenzamida (154 mg, 1.0 mmol), 4-tertbutilbenzaldehído (162 mg, 1.0 mmol) y disulfito de sodio (194 mg, 1.02 mmol) en N, N-dimetilacetamida (2 ml) se calienta a 150°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar 2-(4-tertbutilfenil)-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona como un sólido de color gris claro; HPLC/MS 3.10 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 297;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (ddd, $J=8.9, 6.4, 4.0$, 2H), 7.72 (td, $J=8.7, 3.0$, 1H), 7.57 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

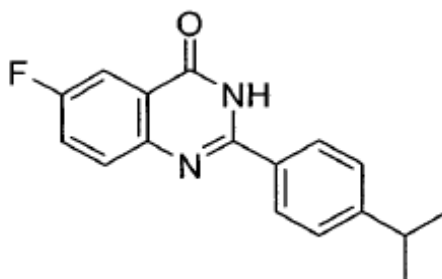
- 10 6-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A10") (ejemplo de referencia)



HPLC/MS 1.67 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 339;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.36 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.1$, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.67 (td, $J=8.7, 3.0$, 1H), 7.04 (d, $J=9.1$, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.25 (s, 3H);

- 15 6-fluoro-2-(4-isopropil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona ("A22") (ejemplo de referencia)

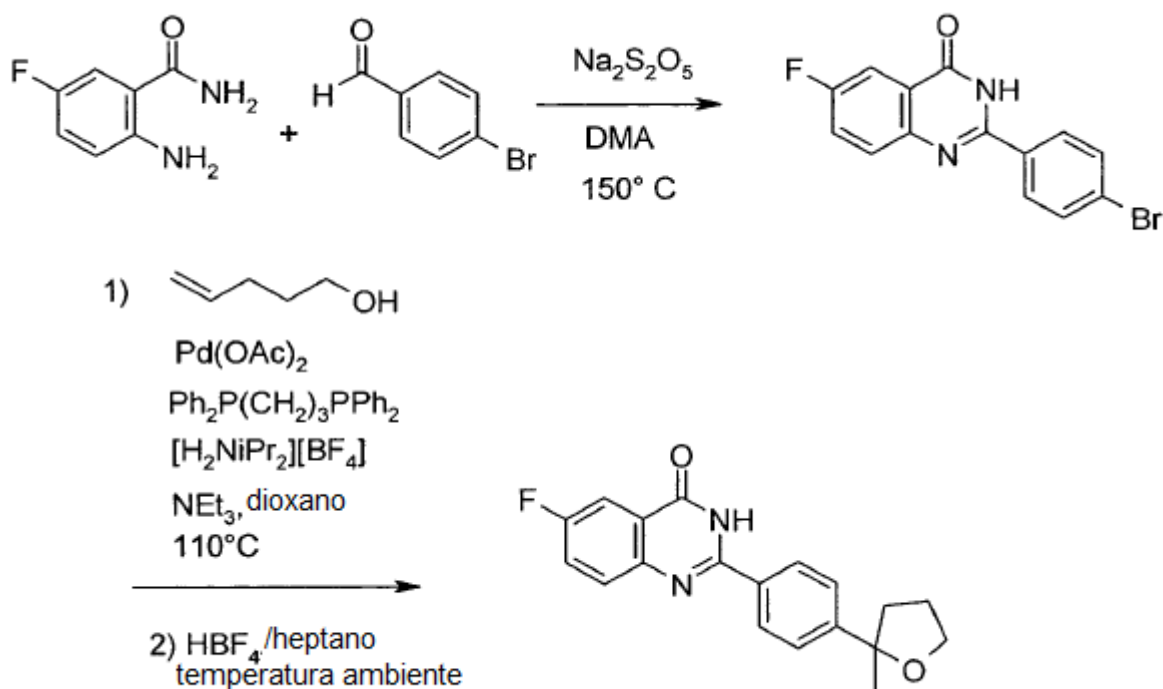


HPLC/MS 2.99 min (B), $[\text{M}+\text{H}]$ 283;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.57 (s, 1H), 8.43 - 7.95 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (td, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.00 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

20 Ejemplo 4

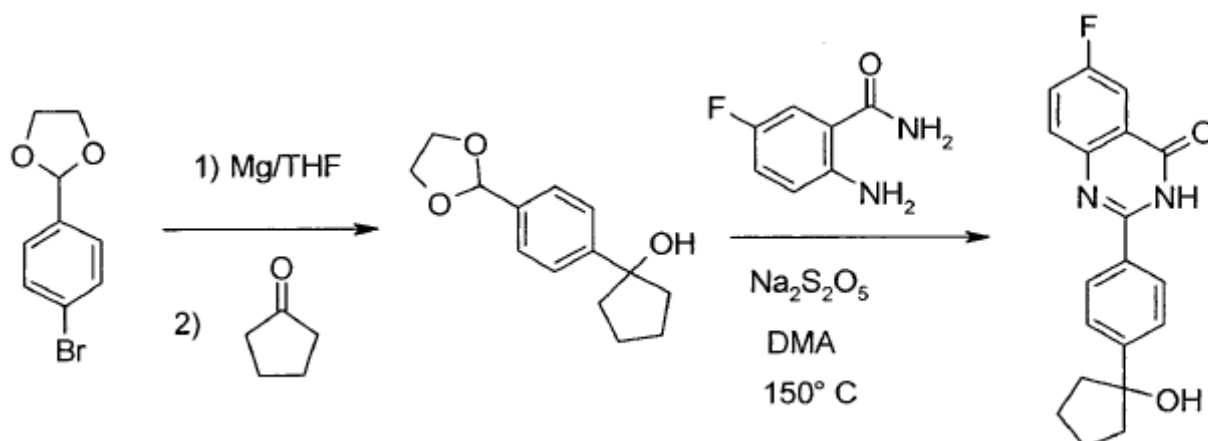
Síntesis de 6-fluoro-2-[4-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A15") (ejemplo de referencia)



La 2ª etapa se lleva a cabo siguiendo a M. McConville et al., Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 5614 - 5619.

Ejemplo 5

Síntesis de 6-fluoro-2-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A16")



5

10

Se adiciona una solución de 2-(4-bromofenil)-[1,3] dioxolano (1.15 g, 5.00 mmol) en THF (5.0 ml) gota a gota a 55 °C a virutas de magnesio (146 mg, 6.0 mmol) y un cristal de yodo en THF (5 ml). La mezcla se agita durante 1 h a 55 °C. Luego se adiciona gota a gota una solución de ciclopentanona (465 ml, 5.25 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agita durante otra hora a 55 °C. La mezcla de reacción se diluye con THF, se acidifica con HCl 1 N (4 ml) y se lava tres veces con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-ciclopentanol como aceite de color amarillo; HPLC/MS 1.71 min (A), [M+H]⁺ 235.

15

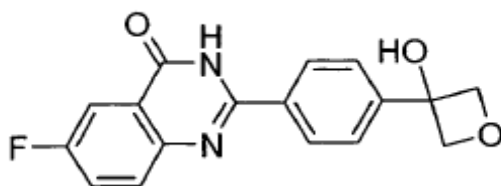
Una suspensión de 2-amino-5-fluorobenzamida (135 mg, 0.88 mmol), 1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-ciclopentanol (206 mg, 0.88 mmol) y disulfito de sodio (170 mg, 0.89 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se calienta a 150 °C y se agita a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Se somete a

cromatografía sobre una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar la 6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como un sólido de color blanco; HPLC/MS 1.80 min (A), [M+H] 325;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.5, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.71 (td, J=8.7, 3.0, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.78 (m, 2H).

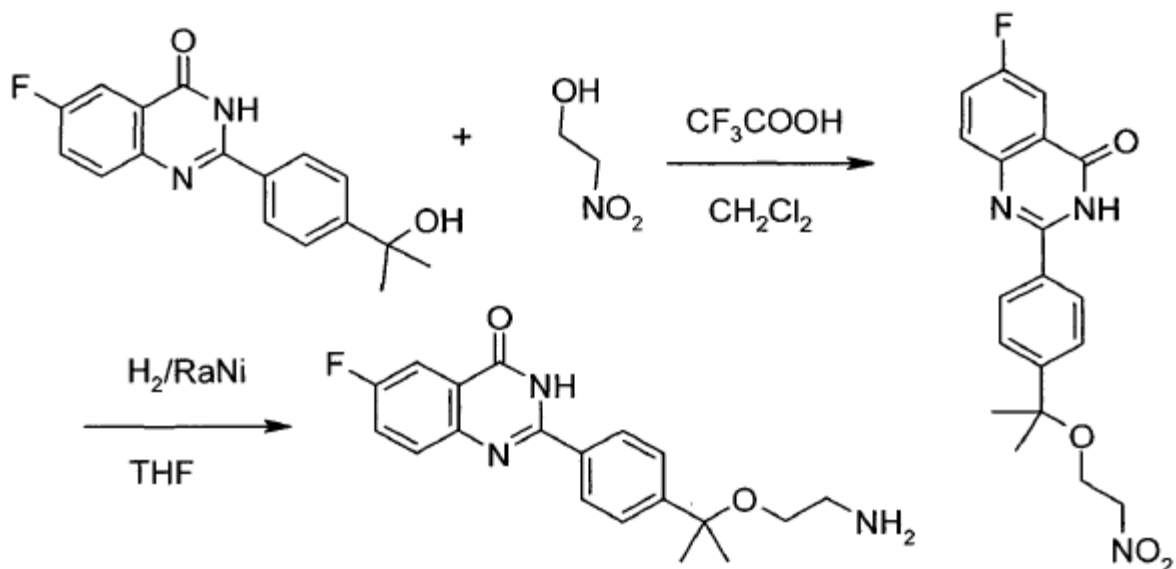
El siguiente compuesto se prepara de manera análoga:

6-fluoro-2-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A17")



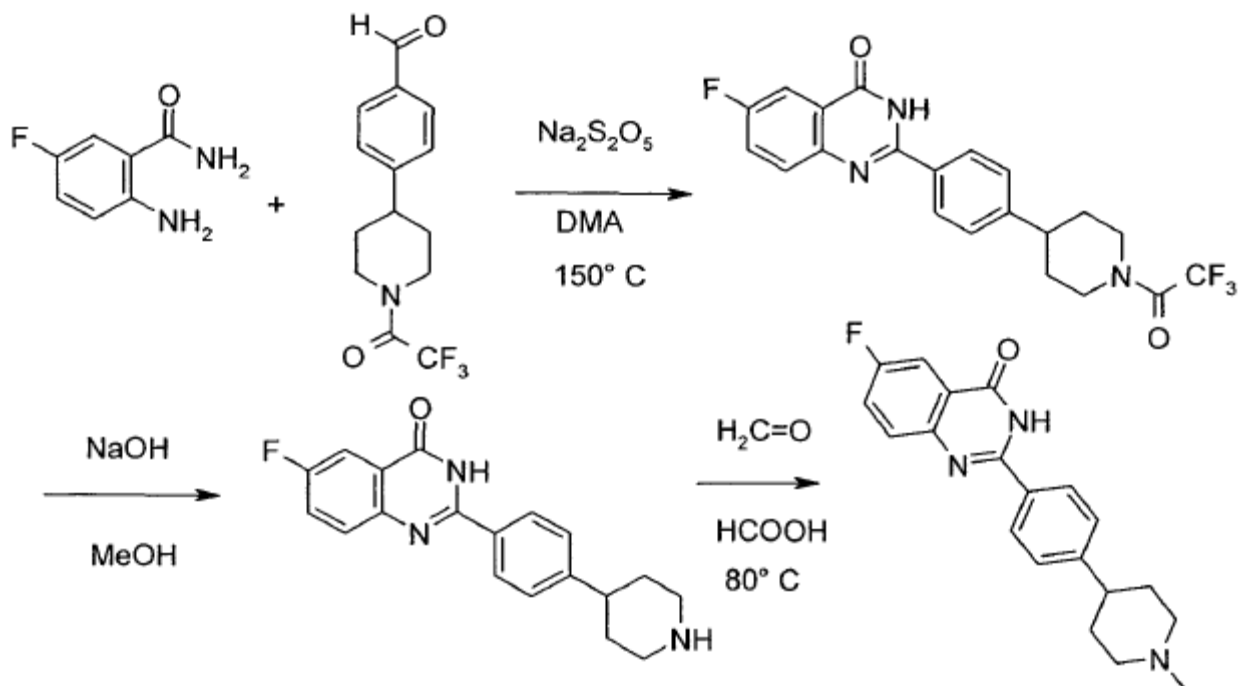
Ejemplo 6

10 Síntesis de 2-[4-[1-(2-aminoetoxi)-1-metil-etil]fenil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A18")

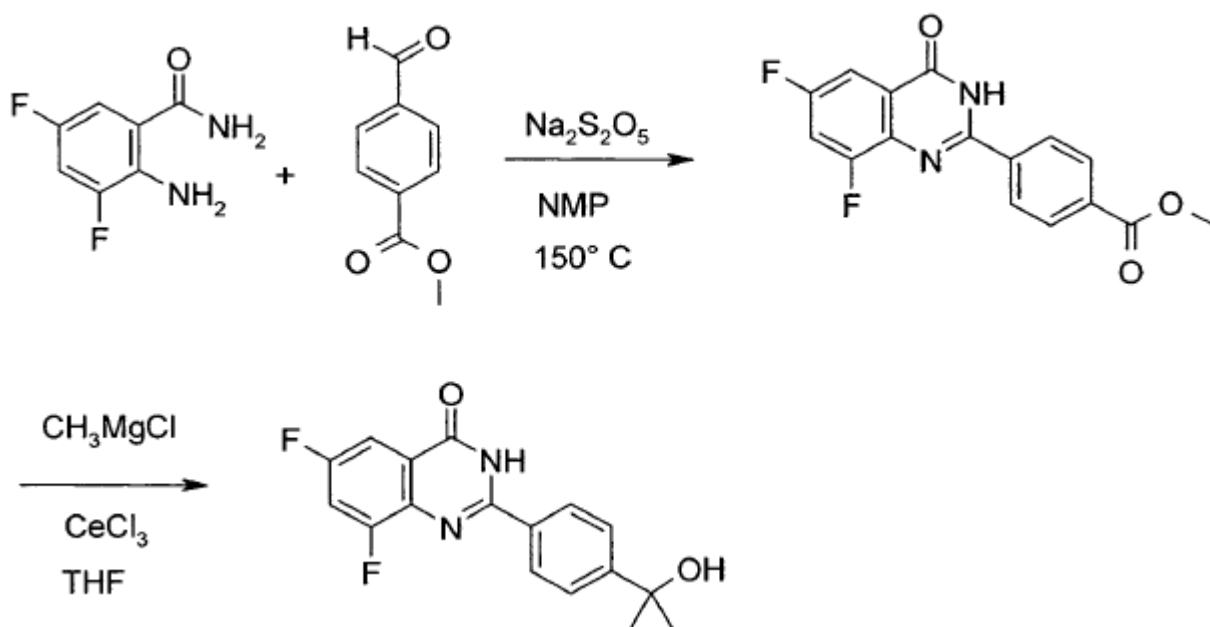


Ejemplo 7

Síntesis de 6-fluoro-2-[4-(4-piperidil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A19") y 6-fluoro-2-[4-(1-metil-4-piperidil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A20") (ejemplo de referencia)

**Ejemplo 8**

Síntesis de 6,8-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A11")



- 5 Una solución de 2-amino-3,5-difluoro-benzamida (86.2 mg, 0.50 mmol), 4-formilbenzoato de metilo (82.1 mg, 0.50 mmol) y disulfito de sodio (97 mg, 0.51 mmol) en N-metil-pirrolidona (1 ml) se calienta a 150 °C y se agita a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el éster metílico del ácido 4-(6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-benzoico como un sólido de color marrón;
- 10 HPLC/MS 1.88 min (A), [M+H] 316.

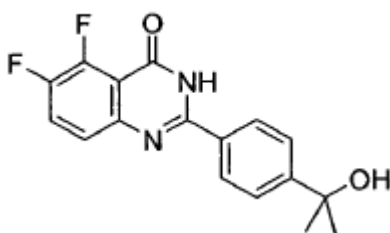
A una suspensión del éster metílico del ácido 4-(6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-benzoico (152 mg, 0.48 mmol) en THF (20 ml) se adiciona cloruro de cerio (III) (130 mg, 0.53 mmol). La mezcla se agita a temperatura

- 5 ambiente durante 1 hora. Luego se adiciona cloruro de metilmagnesio (solución al 20% en THF, 671 μ l, 2.01 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluye con THF y se adiciona cuidadosamente una solución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se agita a fondo y se filtra con succión. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar la 6,8-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como polvo de color blanco; HPLC/MS 2.37 min (B), [M+H] 317;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.76 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$, 2H), 7.83 (ddd, $J=10.4$, 9.1, 2.9, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$, 2H), 5.17 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

- 10 Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

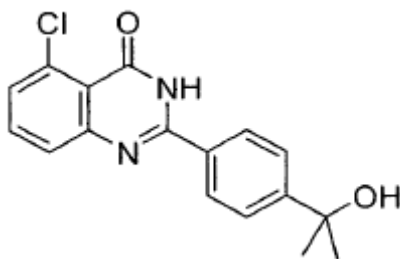
5,6-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A12")



HPLC/MS 2.28 min (B), [M+H] 317;

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 8.38 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.37 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 1.46 (s, 6H);

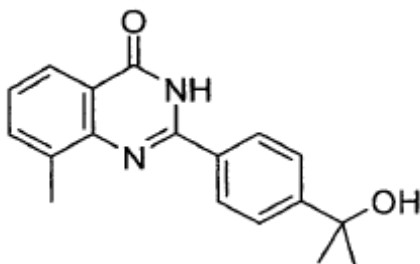
5-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A23")



HPLC/MS 2.33 min (B), [M+H] 315;

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.32 - 7.98 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 1.47 (s, 6H);

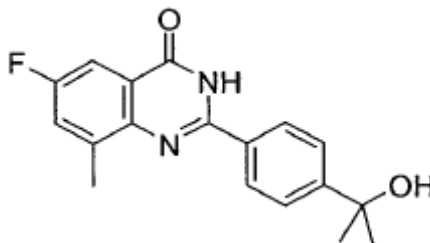
2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A24")



HPLC/MS 2.52 min (B), [M+H] 295;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.45 (s, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 8.09 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.47 (s, 6H);

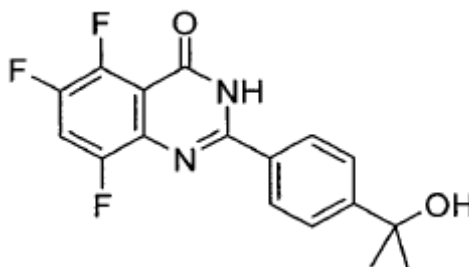
6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A25")



5 HPLC/MS 1.89 min (A), [M+H] 313;

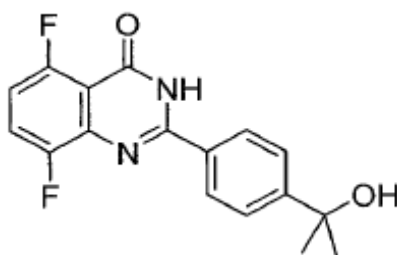
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.58 (s, 1H), 8.38 - 8.01 (m, 2H), 7.75 - 7.42 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H);

5,6,8-trifluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A26")



10 HPLC/MS 2.39 min (B), [M+H] 335;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.73 (s, 1H), 8.32 - 7.97 (m, 3H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H); 5,8-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A27")

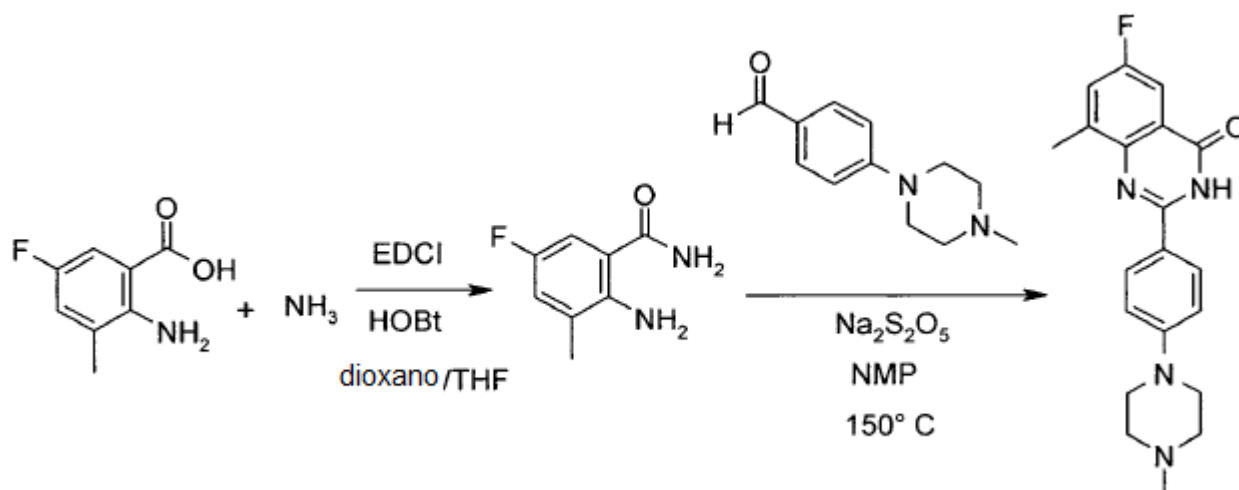


HPLC/MS 1.68 min (A), [M+H] 317;

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.64 (s, 1H), 8.50 - 7.96 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 10.0, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 10.4, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.47 (s, 6H).

Ejemplo 9

Síntesis de 6-fluoro-8-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A28") (ejemplo de referencia)

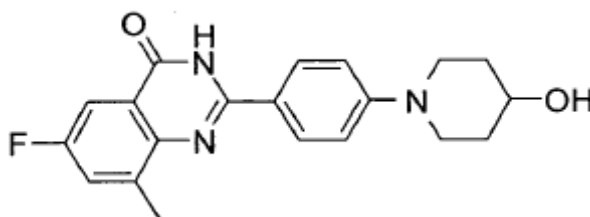


5 A una solución de ácido 2-amino-5-fluoro-3-metil-benzoico (4.80 g, 28.4 mmol) en THF (60 ml) se adiciona clorhidrato de N-(3- dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10.9 g, 56.8 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4.34 g, 28.4 mmol) y amoníaco como solución 5 M en dioxano (283 ml, 142 mmol). La lechada resultante se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se lava con THF. El filtrado se evapora y se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de 2- propanol para proporcionar la 2-amino-5-fluoro-3-metil-benzamide como cristales de color beige; HPLC/MS 1.68 min (B), [M+H] 169.

10 Una solución de 2-amino-5-fluoro-3-metil-benzamida (84.1 mg, 0.50 mmol), 4- (4-metil-piperazin-1-il) -benzaldehído (123 mg, 0.60 mmol) y disulfito de sodio (97 mg, 0.51 mmol) en N-metil-pirrolidona (1 ml) se calienta a 150 °C y se agita a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para proporcionar la 6-fluoro-8-metil-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como polvo de color marrón; HPLC/MS 1.47 min (A), [M+H] 353; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.34 (s, 1H), 8.69 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.26 (m, 2H), 7.28 - 6.73 (m, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

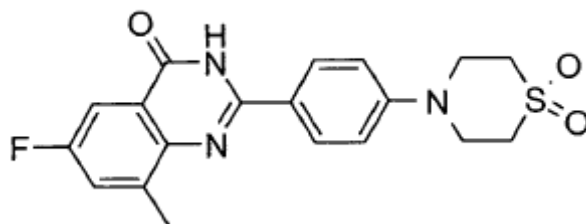
6-fluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A29")



20 HPLC/MS 2.54 min (B), [M+H] 354;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.33 (s, 1H), 8.23 - 8.03 (m, 2H), 7.72 - 7.42 (m, 2H), 7.16 - 6.91 (m, 2H), 4.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.05 (ddd, J = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.54 - 1.35 (m, 2H);

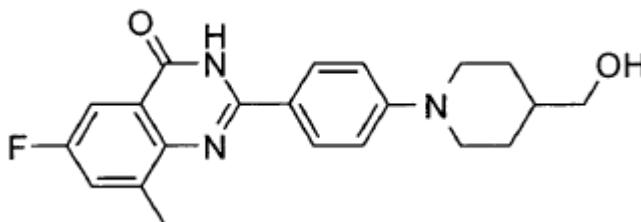
2-[4-(1,1-dioxo-1H-thiomorpholin-4-il)-fenil]-6-fluoro-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A30") (ejemplo de referencia)



HPLC/MS 1.88 min (A), [M+H] 388;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.41 (s, 1H), 8.46 - 8.01 (m, 2H), 7.82 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 6.90 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.63 (s, 3H);

5 6-fluoro-2-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A31 ")

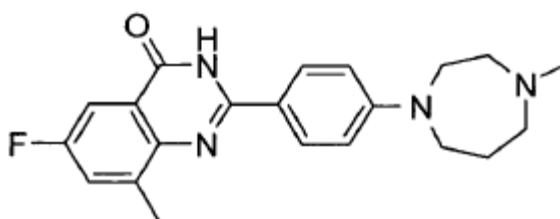


HPLC/MS 2.57 min (B), [M+H] 368;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.30 (s, 1H), 8.36 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.39 (m, 2H), 7.22 - 6.76 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.93 (dt, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 2.81 (td, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (dd, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 2H), 1.61 (dtd, $J = 13.1, 6.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.31 - 1.11 (m, 2H);

10

6-fluoro-8-metil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A32") (ejemplo de referencia)



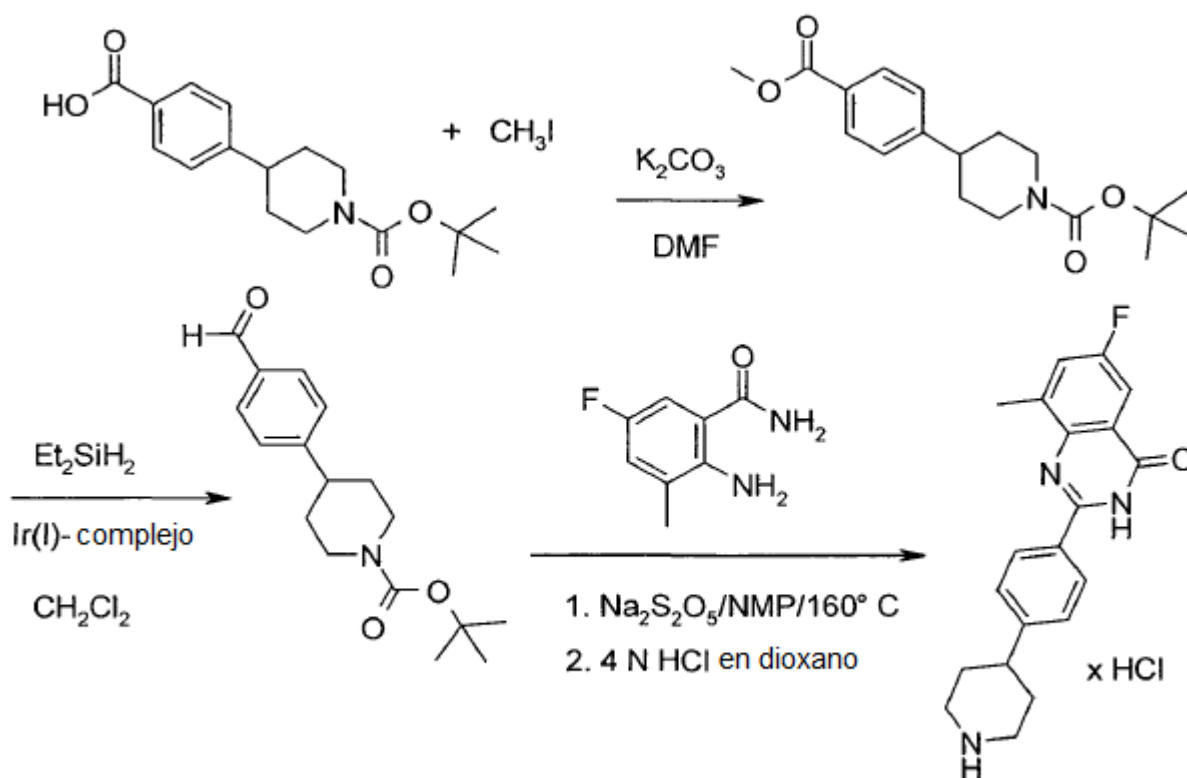
HPLC/MS 2.00 min (B), [M+H] 367;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_4) δ [ppm] 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.04 - 6.79 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).

15

Ejemplo 10

Síntesis de clorhidrato de 6-fluoro-8-metil-2-(4-piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona ("A33")



5 A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-(4-carboxi-fenil)-piperidina-1-carboxílico (828 mg, 2.71 mmol) en DMF (5 ml) se le adiciona yodometano (577 mg, 4.07 μ l) y carbonato de potasio (375 mg, 2.71 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con diclorometano. Los sólidos se filtran y el filtrado se evapora a sequedad para proporcionar el éster tert-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piperidina-1-carboxílico como un sólido de color amarillo; HPLC/MS 2.21 min (A), [M-tBu] 264.

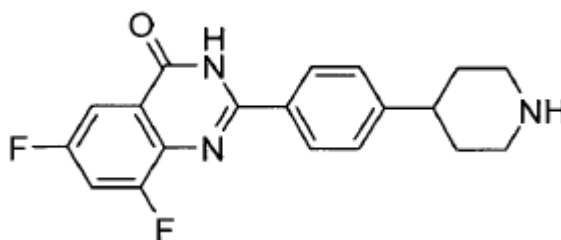
10 A una solución del éster tert-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (776 mg, 2.43 mmol) en diclorometano (10 ml) se le adiciona dietilsilano (470 μ l, 3.64 mmol) y dímero de clorobis(cicloocteno)iridio (I) (22 mg, 0.025 mmol) y la mezcla se irradia en un reactor de microondas durante 1.5 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se agita vigorosamente con ácido clorhídrico 2 N (0.6 ml) durante 30 minutos. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el éster tert-butílico del ácido 4-(4-formil-fenil)-piperidina-1-carboxílico como resina de color amarillo; HPLC/MS 2.10 min (A), [M-tBu] 234.

15 Una solución de 2-amino-5-fluoro-3-metil-benzamide (84.1 mg, 0.50 mmol), éster tert-butílico del ácido 4-(4-formil-fenil)-piperidina-1- carboxílico (145 mg, 0.50 mmol) y disulfito de sodio (97 mg, 0.51 mmol) en N-metil-pirrolidona (1 ml) se calienta a 160°C y se agita a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y se vierte en agua helada. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. El sólido se tritura con metanol y se filtra nuevamente por succión. El residuo se suspende en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y se adiciona metanol (0.25 ml). La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a cromatografía con HPLC preparativa para proporcionar clorhidrato de 6-fluoro-8-metil-2-(4-(4-(piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona como un polvo de color beige claro; HPLC/MS 1.53 min (A), [M+H] 338; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 8.34 - 8.20 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 9.3, 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 3.47 (dt, J = 12.7, 2.5 Hz, 2H), 3.09 (td, J = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.11 - 1.85 (m, 4H).

25

El siguiente compuesto se prepara de manera análoga

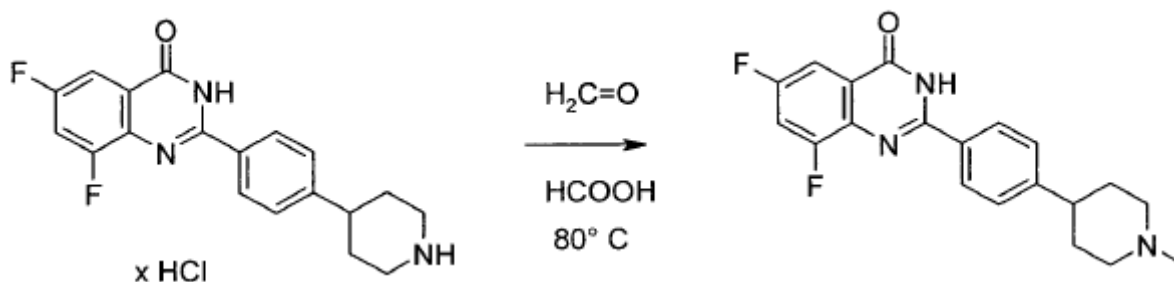
Clorhidrato de 6,8-difluoro-2-(4-(4-(piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona ("A34")



HPLC/MS 1.44 min (A), [M+H] 342; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁) δ [ppm] 8.35 - 8.17 (m, 2H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 10.2, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 2H), 3.61 - 3.38 (m, 2H), 3.08 (td, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 2H), 3.00 (tt, *J* = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).

5 Ejemplo 11

Síntesis de trifluoroacetato de 6,8-difluoro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A35") (ejemplo de referencia)



- 10 A una solución de clorhidrato de 6,8-difluoro-2-(4-piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (238 mg, 0.63 mmol) en ácido fórmico (2.0 ml) se le adiciona formaldehído (solución acuosa al 37%, 160 µl, 1.27 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C y se agita a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se trata con NaOH 2 N. Los sólidos se separan por filtración y se purifican por HPLC preparativa para proporcionar el trifluoroacetato de 6,8-difluoro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona como polvo de color blanco;
- 15 HPLC/MS 1.43 min (A), [M+H] 356. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.85 (ddd, *J* = 10.3, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 10.3, 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 2H).

La 6-fluoro-8-metil-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona ("A36") se prepara de manera similar; polvo de color blanco; HPLC/MS 1.54 min (A), [M+H] 352.

Datos farmacológicos

- 20 Tabla 2 Inhibición de tanquirasas de algunos compuestos representativos de fórmula I, según la reivindicación 1

Compuesto No.	IC ₅₀ tanquirasa 1 (ensayo enzimático)	IC ₅₀ tanquirasa 2 (ensayo enzimático)	EC ⁵⁰ tanquirasa 1/2 (ensayo de células)
"A1"	A	B	A
"A2"	A	A	B
"A3"	A	A	B
"A4"	A	A	B
"A5"	A	B	C
"A6"	A	A	

ES 2 654 464 T3

"A7"	A	B	B
"A11"	A	A	B
"A12"	A	A	B
"A13"	B	C	C
"A14"	A	B	A
"A16"	A	B	B
"A21"	B	B	A
"A23"	B	B	B
"A24"	A	A	A
"A25"	A	A	A
"A26"	A	B	A
"A27"	A	B	B
"A29"	B	B	A
"A31"	B	B	A
"A33"	A	B	A
"A34"	A	B	B

IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Tabla 3 Inhibición de tanquirasas de algunos compuestos representativos de fórmula I, según la reivindicación 1

Compuesto No.	PARP IC ₅₀	TNKS1 ELISA IC ₅₀	TNKS2 ELISA IC ₅₀
"A1"	B	A	A
"A7"	B	A	A
"A2"	B	A	A
"A4"	B	A	A
"A3"	B	A	A
"A5"		A	A
"A6"	B	A	A
"A12"	B	A	A
"A14"	B	A	A
"A16"	B	A	A

"A13"			
"A11"	B	A	A
"A21"	B	A	A
"A23"		A	A
"A24"	A	A	A
"A25"	A	A	A
"A26"	B	A	A
"A27"			
"A29"	A	A	A
"A31"	B	A	A
"A32"			
"A33"	B	A	A

IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 3 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

5 **Ejemplo A:** viales de inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles y se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg del ingrediente activo.

10 **Ejemplo B:** Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1 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 del ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1, 9.38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

20 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1 con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

25 Una mezcla de 1 kg del ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se comprime de forma convencional para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contenga 10 mg del ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se comprimen de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

5 Se introducen 2 kg del ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg del ingrediente activo de fórmula I, según la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del ingrediente activo.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A2"	2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metoxi-3H-quinazolin-4-ona
"A3"	8-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A4"	5-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A5"	6-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A6"	8-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A7"	6-fluoro-2-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A11"	6,8-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A12"	5,6-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A13"	6-fluoro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]-3H-quinazolin-4-ona
"A14"	2-[4-(1-etil-1-hidroxi-propil)fenil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona
"A16"	6-fluoro-2-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A17"	6-fluoro-2-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A18"	2-[4-[1-(2-aminoetoxi)-1-metil-etil]fenil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona
"A19"	6-fluoro-2-[4-(4-piperidil)fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A21"	6-fluoro-2-[4-[1-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-etil]-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona
"A23"	5-cloro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A24"	2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona
"A25"	6-fluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona
"A26"	5,6,8-trifluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A27"	5,8-difluoro-2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A29"	6-fluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona
"A31"	6-fluoro-2-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona
"A32"	6-fluoro-8-metil-2-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona
"A33"	6-fluoro-8-metil-2-(4-piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona
"A34"	clorhidrato de 6,8-difluoro-2-(4-piperidin-4-il-fenil)-3H-quinazolin-4-ona

5 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 3. Compuestos según la reivindicación 1 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, las lesiones del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- 10 4. Compuestos según la reivindicación 3, para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.
- 15 5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.
6. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o las sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.