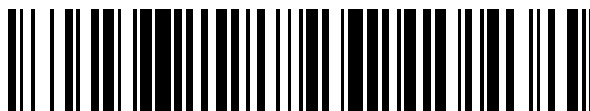


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 453**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/5383	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 209/30	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/CN2013/001512**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086102**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13860630 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2930167**

54 Título: **Un derivado de indolinona como inhibidor de tirosina quinasa**

30 Prioridad:

06.12.2012 CN 201210519315

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

03.05.2019

73 Titular/es:

**KBP BIOSCIENCES CO., LTD. (100.0%)
401, Building 2, Jinan Pharm Valley, North
Section of Gangxing Three Road, High-Tech
Development Zone
Jinan City, Shandong 250101, CN**

72 Inventor/es:

**LO, HOYIN;
WANG, AICHEN y
ZHANG, QIAN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 711 453 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

Un derivado de indolinona como inhibidor de tirosina quinasa

1. Campo técnico

5 La presente invención pertenece al campo de la tecnología farmacéutica, específicamente, se refiere a un derivado de indolinona como inhibidor de tirosina quinasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuterio o estereoisómero del mismo, un método para preparar el compuesto, una composición farmacéutica que contiene el presente compuesto, una formulación farmacéutica que contiene el presente compuesto y el uso del mismo para tratar o prevenir la enfermedad de degeneración fibrosa y tratar una enfermedad de proliferación excesiva.

2. Antecedentes

10 La angiogénesis es la generación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido u órgano. Bajo condiciones fisiológicas normales, los seres humanos y animales experimentan la angiogénesis solamente en situaciones muy específicas y restringidas. Por ejemplo, la angiogénesis se observa normalmente en la curación de heridas, desarrollo fetal y embrionario y formación del cuerpo lúteo, endometrio y placenta.

15 Los vasos sanguíneos capilares están compuestos por células endoteliales y pericitos, rodeados por una membrana basal. La angiogénesis comienza con la erosión de la membrana basal por enzimas liberadas desde células endoteliales y leucocitos. Las células endoteliales, recubriendo la abertura de los vasos sanguíneos, sobresalen seguidamente a través de la membrana basal erosionada. Las células en migración forman un "brote" fuera del vaso sanguíneo parental en el que las células experimentan mitosis y proliferan. Los brotes endoteliales confluyen unos con otros para formar bucles capilares, creando un nuevo vaso sanguíneo.

20 Las proteínas tirosina quinasa son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde ATP hasta un residuo de tirosina ubicado sobre un sustrato de proteína. Las proteínas tirosina quinasa desempeñan claramente una función en el crecimiento normal de las células. Muchas de las proteínas receptoras de factores de crecimiento funcionan como tirosina quinasa y mediante este procedimiento es como efectúan la señalización. La interacción entre los factores de crecimiento con estos receptores es un acontecimiento necesario en la regulación normal del crecimiento celular. Por ejemplo, el FGFR (receptor de factor de crecimiento de fibroblastos), VEGFR (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular) y PDGFR (receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas). Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como consecuencia de una mutación o sobreexpresión, estos receptores pueden resultar desregulados; el resultado de esto es la proliferación celular incontrolada que puede conducir a un crecimiento tumoral y finalmente a la enfermedad conocida como cáncer. El inhibidor del receptor del factor de crecimiento de la proteína tirosina quinasa puede inhibir el procedimiento de fosforilación anterior y tendrá un valor terapéutico para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular incontrolado o anormal.

35 La angiogénesis incontrolada es una característica distintiva del cáncer. En 1971, el Dr. Judah Folkman propuso que el crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis. Véase, por ejemplo, la publicación de Folkman, New England Journal of Medicine, 285:1182-86 (1971). Según el Dr. Folkman, un tumor solo puede crecer hasta cierto tamaño sin el crecimiento de vasos sanguíneos adicionales que nutran al tumor. En términos simples, esta propuesta establece: que "una vez que se ha producido la "toma" del tumor, cada aumento en la población celular del tumor debe ser tratado mediante un aumento en nuevas capilaridades que converjan en el tumor. La "toma" del tumor se entiende generalmente que indica una fase prevascular del crecimiento tumoral en la que una población de células tumorales que ocupan un volumen de unos pocos milímetros cúbicos, y que no sobrepasa unos pocos millones de células, pueden sobrevivir en los microvasos hospedantes existentes.

45 Se ha mostrado que los tumores pueden ser tratados inhibiendo la angiogénesis en lugar de inhibir la proliferación de las propias células tumorales. La angiogénesis ha estado asociada con un cierto número de diferentes tipos de cáncer, incluidos tumores sólidos y tumores portados en la sangre. Los tumores sólidos con los que ha sido asociada la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, rabdomiosarcomas, rinitoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y osteosarcoma. La angiogénesis ha sido asociada también con tumores portados en la sangre, como leucemias, linfomas, mielomas múltiples y cualquiera de diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la médula ósea en las que se produce una proliferación no restringida de glóbulos blancos, acompañada habitualmente de anemia, coagulación sanguínea dificultada y ensanchamiento de los nódulos linfáticos, hígado y bazo. Se cree también que la angiogénesis desempeña una función en las anomalías en la médula ósea que da lugar a leucemia y tumores de linfomas y enfermedades de mieloma múltiple.

55 La angiogénesis desempeña una función principal en la metástasis del cáncer. Si esta actividad angiogénica pudiera ser reprimida o eliminada, entonces el tumor, aunque estuviera presente, no crecería. En el estado de enfermedad, la prevención de la angiogénesis podría atajar el deterioro provocado por la invención del nuevo sistema microvascular. Las terapias dirigidas al control de los procedimientos angiogénicos podrían conducir a la supresión

o el alivio de estas enfermedades.

Entre otros, los estudios sobre la inhibición de la angiogénesis con los inhibidores para FGFR (receptor de factor de crecimiento de fibroblastos), VEGFR (receptor de factor de crecimiento endotelial vascular) y PDGFR (receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas) se han cada vez más maduros.

5 Además, un gran conjunto de la bibliografía implica el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) en la inducción o persistencia de la fibrosis (Levitzki, Cytokine & Growth Factor Rev, 2004, 15(4): 229-35; Strutz et al., Kidney Int, 2000, 57: 1521-38; Strutz et al., 2003, Springer Semin Immunopathol, 24: 459-76; Rice et al., 1999, Amer J Pathol, 155(1): 213-221; Broekelmann et al., 1991, Proc Nat Acad Sci, 88: 6642-6; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8): 583-94).

10 Los ratones deficientes en FGF1/FGF2 muestran una fibrosis hepática enormemente disminuida después de una exposición crónica a tetracloruro de carbono (CCl₄) (Yu et al., 2003, Am J Pathol, 163(4): 1653-62). La expresión de FBF es aumentada en la fibrosis intersticial renal humana en la que se correlaciona fuertemente con la cicatrización intersticial (Strutz et al., 2000, Kidney Intl, 57:1521-38) así como en un modelo de fibrosis pulmonar experimental (Barrios et al., 1997, Am J Physiol, 273 (2 Pt 1): L451-8), conduciendo nuevamente a dar crédito a la idea de que
15 esa fibrosis en diversos tejidos tiene una base común.

La expresión aumentada de VEGF/VEGFR es relevante para un gran número de fibrosis microvasculares y pulmonares (X.-M Ou et al. International Immunopharmacology 9 (2009): 70-79) y el inhibidor de VEGFR-2, SU5416, alivia la patología del tejido fibroso de la fibrosis pulmonar inducida por belomicina en ratones.

20 La inhibición de PDGF atenúa tanto la fibrosis hepática como la fibrosis pulmonar en modelos experimentales, sugiriendo que la fibrosis en órganos diferentes puede tener un origen común (Borkham-Kamphorst et al. 2004, Biochem Biophys Res Commun; Rice et al., 1999, Amer J Pathol, 155(1): 213-221).

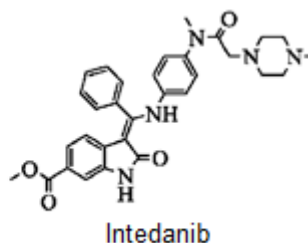
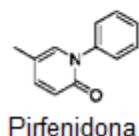
Finalmente, el TGFβ estimula la producción de proteínas de matriz extracelular incluidas fibronectina y colágeno y se cree que desempeña una función importante en la fibrosis en muchos tejidos (Leask et al., 2004, FaSEB J 18(7): 816-27; Bartram et al., 2004, Chest 125(2): 754-65; Strutz et al., 2003, Springer Semin Immunopathol, 24: 459-76; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8): 583-94). Los inhibidores de producción de TGFβ y trayectorias señalizadoras son activos en un cierto número de modelos de animales con fibrosis (Wang et al., 2002, Exp Lung Res, 28:405-17; Laping, 2003, Curr Opin Pharmacol, 3(2): 204-8).

El documento US 6043254 describe indolinonas con actividad antiproliferadora.

30 El documento WO 03/027102 describe 2-(arilamino)metileno-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas como inhibidores de quinasa.

Como se expuso brevemente con anterioridad, diversos factores de crecimientos están sobrerregulados en la fibrosis y la inhibición de un único factor parece que reduce la gravedad de la fibrosis en los modelos de fibrosis.

35 La fibrosis pulmonar es una de las cuatro enfermedades respiratorias más extendidas. Está provocada por diversos factores patógenos y es un estado patológico grave afrontado o experimentado por el paciente pulmonar. Como la causa de la enfermedad es compleja, hay una falta de un modo eficaz para tratarla clínicamente. Aparte de la Pirfenidona, no hay otro medicamento para tratar la fibrosis pulmonar en todo el mundo. La Pirfenidona tiene la siguiente estructura y tiene una función anti-fibrótica inhibiendo la trayectoria señalizadora de TGFβ.



40 Actualmente, no hay un inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña para tratar tumores y fibrosis en el mercado. Intedanib, un compuesto que está siendo desarrollado con rapidez en la actualidad, es un un ensayo clínico de Fase III. Su estructura es como se muestra con anterioridad.

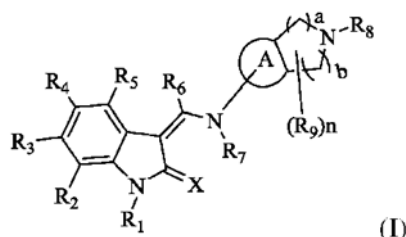
El objeto de la presente invención es desarrollar un medicamento que tenga una buena actividad antitumoral así como una buena función antifibrótica y, de esta forma, se encontró un inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña.

3. Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de tirosina quinasa de derivado de indolinona, que tiene una buena actividad antitumoral y una buena función antifibrótica, y es fácil de sintetizar, y un método para su preparación.

5 Las soluciones técnicas de la presente invención son como sigue:

Un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o estereoisómero del mismo:



en la que X representa O o S;

10 R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H, hidroxilo, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

R₃ representa H, carboxilo o alquil C₁₋₆-OC(O)-, alquil C₁₋₆-SC(O)-, cicloalquil de 3-14 miembros-OC(O)-, carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbamoilo, di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, aril de 6-14 miembros-OC(O)- o aril de 6-14 miembros(alquil C₁₋₃)-OC(O)-, que está sustituido o sin sustituir con 1-3 grupos representados por Q₁;

15 Q₁ representa halógeno, hidroxilo, amino, arilo de 6-14 miembros, cicloalquilo de 3-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros, carboxilo, alquiloxi C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbamoilo o di(alquil C₁₋₃)carbamoilo;

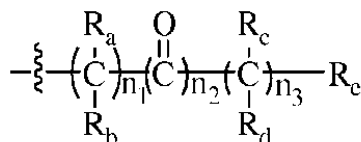
20 R₆ representa H o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-14 miembros, arilo de 6-14 miembros, un grupo cíclico puenteado de 7-12 miembros-alquilo C₀₋₃, grupo anillo espiro de 7-12 miembros-alquilo C₀₋₃ o heterociclilo de 3-14 miembros-alquilo C₀₋₃, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₂,

25 Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxil-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxil-alquiloxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbamoilo, di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₃)alquil C₁₋₃-sulfonilamino o aril de 6-14 miembros-alquil C₁₋₃-sulfonilamino,

R₇ representa H o alquilo C₁₋₃, cicloalquilo de 3-14 miembros o heterociclilo de 3-14 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃;

el anillo A representa fenilo o heterociclilo de 5-7 miembros;

R₈ representa la fórmula (IIa),



30

fórmula (IIa)

en la cual,

R_a, R_b, R_c y R_d representan cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, fenilamino, N-(alquil C₁₋₃)fenilamino, bencilamino o N-(alquil C₁₋₃)bencilamino,

35 R_e representa H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, fenilamino, n-(alquil C₁₋₃)fenilamino, bencilamino, N-(alquil C₁₋₃)bencilamino, fenilo o heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros,

el átomo de carbono en el heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre S(O)_m y C(O),

el alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos como se representa mediante Q₃,

5 Q₃ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, carbamoilo, alquilo C₁₋₃-carbamoilo, di(alquilo C₁₋₃)carbamoilo o alquilo C₁₋₃-carbonilamino;

10 R₉ representa H, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, alquiloxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-oxycarbonilo, acetamido, alquilo C₁₋₃-sulfonilamino, carbamoilo, alquilo C₁₋₃-carbamoilo, di(alquilo C₁₋₃)carbamoilo, aminosulfonilo, alquilo C₁₋₃-aminosulfonilo o di(alquilo C₁₋₃)aminosulfonilo;

a y b representan cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

n representa 0, 1 o 2, cuando n es 2, los sustituyentes representados por R₉ pueden ser iguales o diferentes;

n₁ representa 0, 1, 2 o 3;

n₂ representa 0 o 1;

15 n₃ representa 0, 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es como sigue:

Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un deuteruro o un estereoisómero del mismo:

20 en la que X representa O o S;

R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H

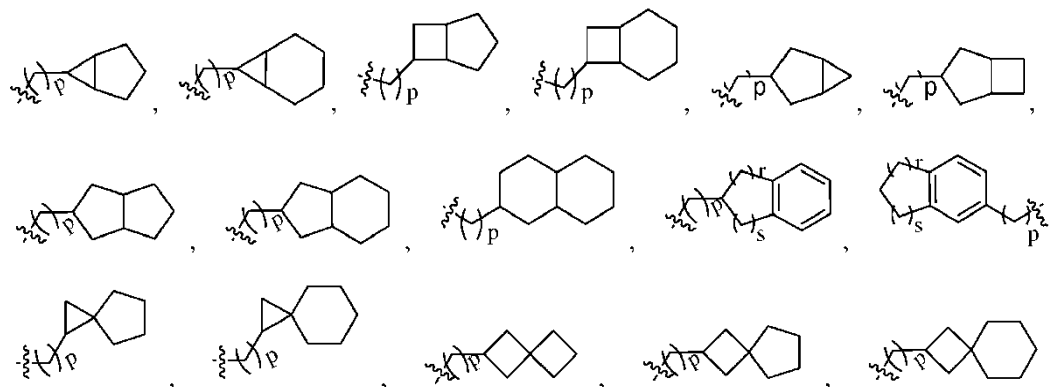
R₃ representa carboxilo o alquilo C₁₋₃-OC(O)-, cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros-OC(O)-, carbamoilo o bencil-OC(O)-, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₁,

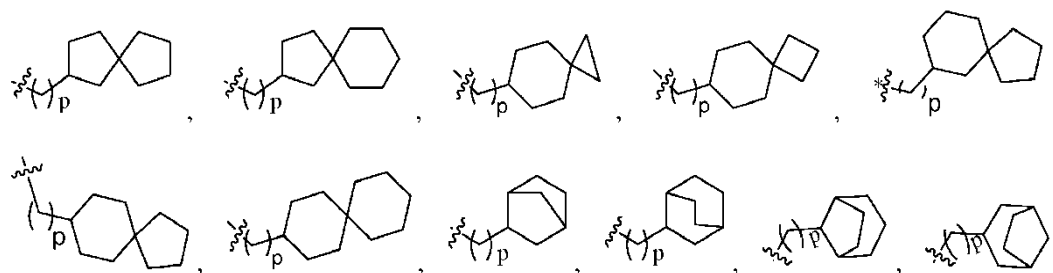
25 Q₁ representa halógeno, hidroxilo, amino, fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, alquiloxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ o di(alquilo C₁₋₃)amino;

R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂:

(1) alquilo C₁₋₃, cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros, arilo, el átomo de carbono en el cicloalquilo y el arilo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

30 (2)





5 y el átomo de carbono en el anillo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

p representa 0, 1, 2 o 3,

r representa 0, 1 o 2,

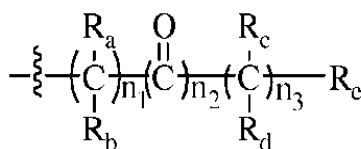
s representa 0, 1 o 2,

10 halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxilo-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbamoilo, di(alquilo C₁₋₃)carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquilo C₁₋₃)alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, N-(alquilo C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino o fenil-alquilo C₁₋₃-sulfonilamino;

15 R₇ representa H o alquilo C₁₋₃, cicloalquilo monocíclico de 3-6 miembros o heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃;

el anillo A representa fenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

R₈ representa la fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

20 en la cual,

R_a, R_b, R_c y R_d representan cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino o alquilamino C₁₋₃,

R_e representa H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, fenilamino, N-(alquilo C₁₋₃)fenilamino, bencilamino, N-(alquilo C₁₋₃)bencilamino, fenilo o heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros,

25 el átomo de carbono en el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre S(O)_m y C(O),

el alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃,

Q₃ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo o alquilo C₁₋₃;

R₉ representa H, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₃;

30 a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n representa 0, 1 o 2, cuando n es 3, los sustituyentes representados por R₉ pueden ser iguales o diferentes;

n₁ representa 0, 1 o 2 ;

n₂ representa 0 o 1;

n₃ representa 0, 1 o 2;

m representa 1 o 2.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en la cual:

X representa O;

5 R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;

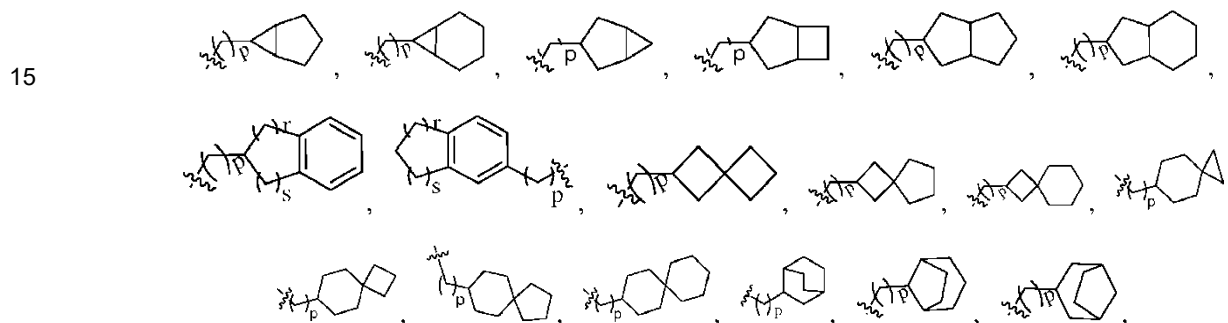
R₃ representa alquil C₁₋₃-OC(O)- o carbamoilo, que está sin sustituir o sustituido con 1-2 grupos representados por Q₁,

Q₁ representa halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ o di(alquilo C₁₋₃)amino;

10 R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂;

(1) cicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, o fenilo, el átomo de carbono en el fenilo y el cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₃); O, S(O)_m y C(O),

(2)



y el átomo de carbono en el anillo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

p representa 0, 1, 2 o 3,

r representa 1,

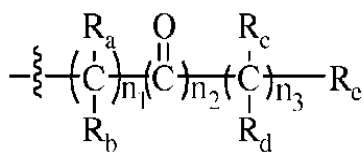
25 s representa 1,

Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

R₇ represente H o un cicloalquilo monocíclico de 3-5 miembros;

el anillo A representa fenilo o piridilo;

30 R₈ representa la fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

en la cual

R_a, R_b, R_c y R_d representan cada uno independientemente H, metilo o etilo,

R_e representa H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, fenilamino, N-(alquil C₁₋₃)fenilamino, bencilamino, N(alquil C₁₋₃)bencilamino, fenilo o heterociclilo de 5-7 miembros,

5 el átomo de carbono en el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre S(O)_m y C(O),

el alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃,

Q₃ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo o metilo;

R₉ representa H, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino o metilo;

10 a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n representa 0 o 1;

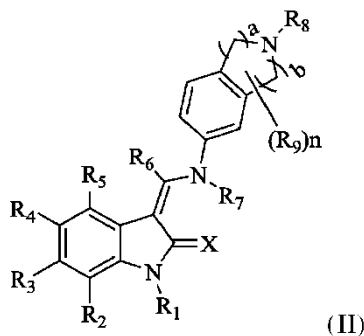
n₁ representa 0 o 1;

n₂ representa 1;

n₃ representa 0, 1 o 2;

15 m representa 1 o 2.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (II), una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en la cual:



20 X representa O;

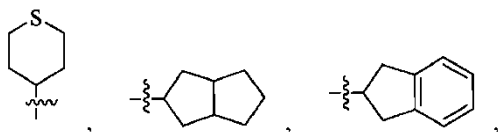
R₁ representa H;

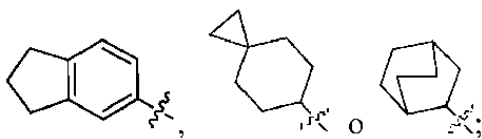
R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H,

R₃ representa CH₃OC(O)-, CH₃CH₂OC(O)-, (CH₃)₂CHOC(O)- o NH₃C(O)-;

R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂:

25 fenilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano,

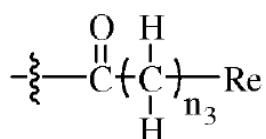




Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi o metoximetilo;

R₇ representa H o ciclopropilo;

5 R₈ representa la fórmula (IIb)



fórmula (IIb)

10 en la que R_e representa alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, di(alquil C₁₋₃)carbamoilo, fenilamino, bencilamino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

dichos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₃,

Q₃ representa halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo o metilo;

15 R₉ representa H;

a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n representa 0;

n₃ representa 1 o 2.

20 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (II) anterior, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en el cual:

X representa O;

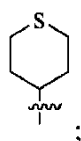
R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;

R₃ representa CH₃OC(O)- o CH₃CH₂OC(O)-;

25 R₆ representa los grupos siguientes, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, trifluorometilo y metoxi:

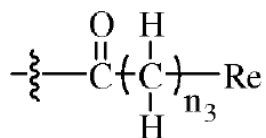
fenilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo o



R₇ representa H o ciclopropilo;

el anillo A representa fenilo;

R₈ representa formula (IIb)



5

fórmula (IIb)

en la que R_e representa dimetilamino, dimetilcarbamoilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

10 dichos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1-2 grupos seleccionados entre Q₃,

Q₃ representa hidroxilo, trifluorometilo o metilo;

R₉ representa H;

a representa 0;

b representa 2;

15 n representa 0;

n₃ representa 1 o 2.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (II) anterior; una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en la cual:

X representa O;

20 R₁ representa H;

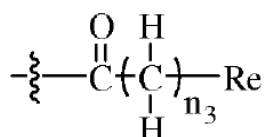
R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;

R₃ representa CH₃OC(O)-, o CH₃CH₂OC(O)-;

R₆ representa fenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, o 4-metoxifenilo;

R₇ representa H;

25 R₈ representa formula (IIb)



fórmula (IIb)

en la que R_e representa dimetilamino, dimetilcarbamoilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, N-metilpiperazinilo, morfolinilo o 3,5-dimetilmorfolinilo;

R₉ representa H;

a representa 0;

b representa 2;

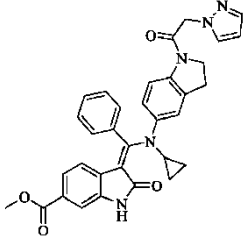
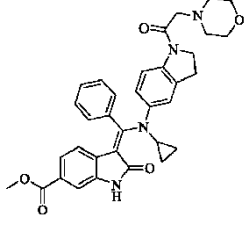
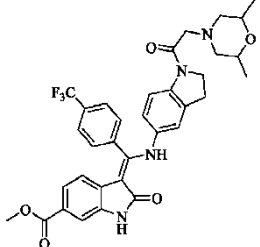
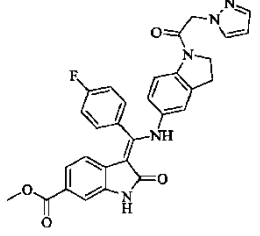
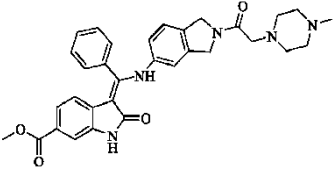
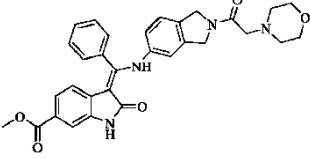
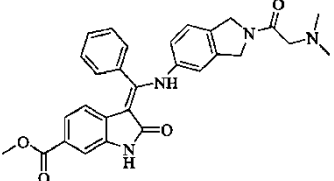
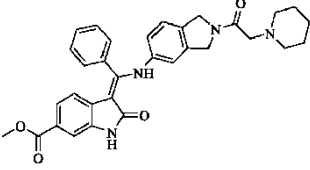
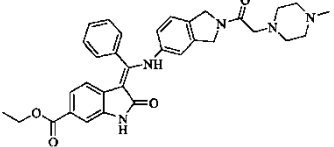
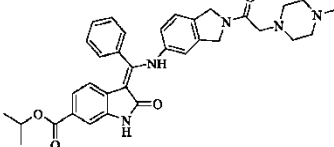
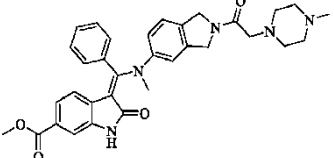
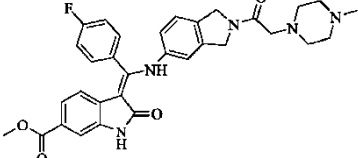
n representa 0;

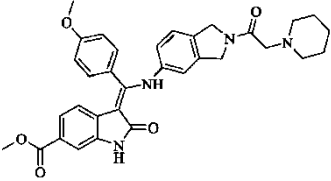
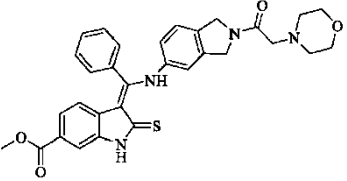
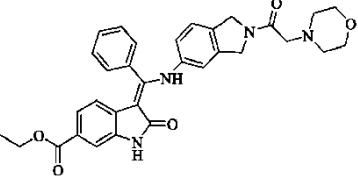
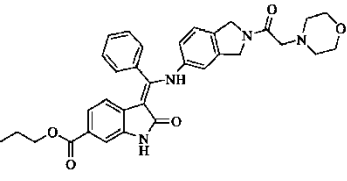
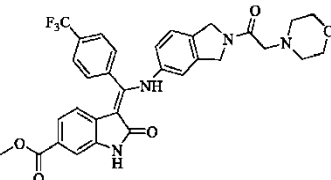
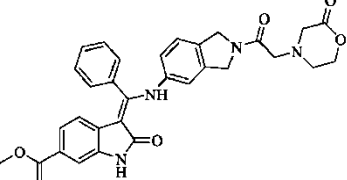
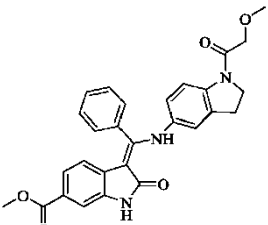
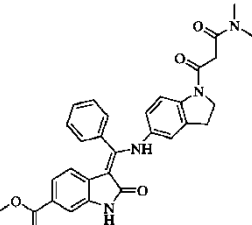
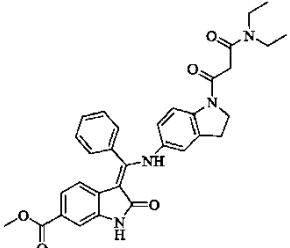
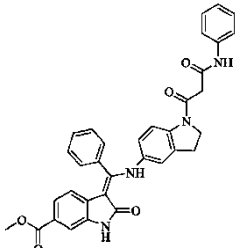
5 n₃ representa 1 o 2.

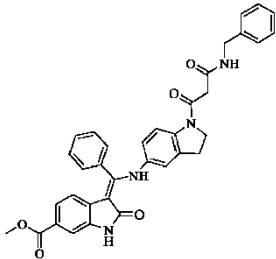
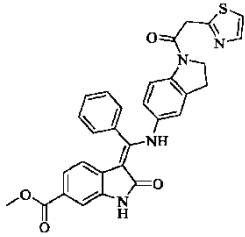
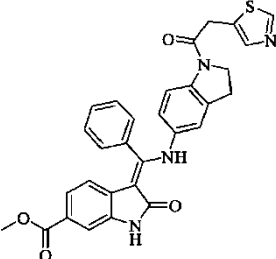
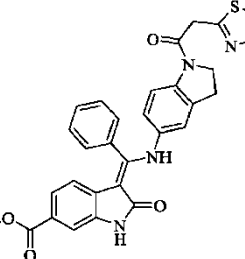
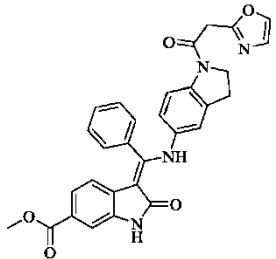
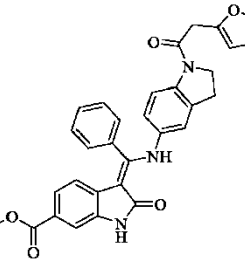
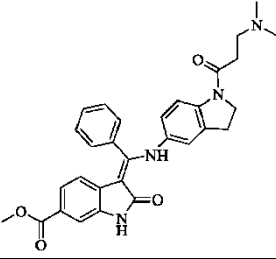
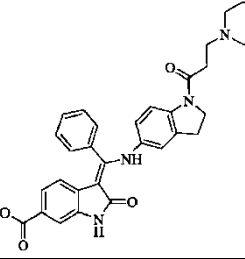
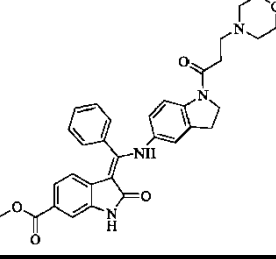
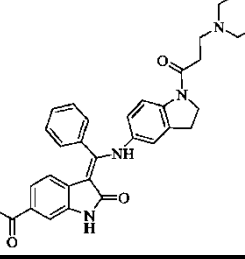
El compuesto particularmente preferido según la presente invención es:

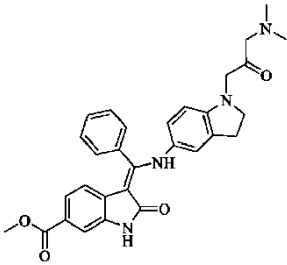
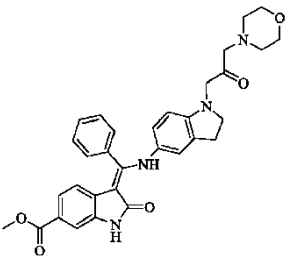
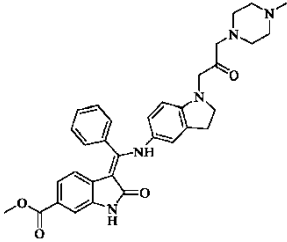
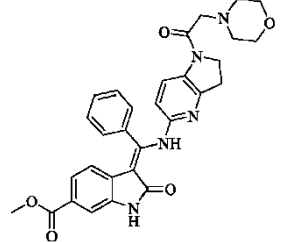
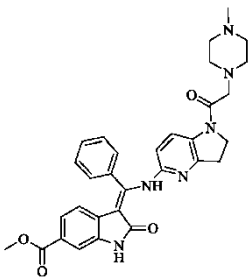
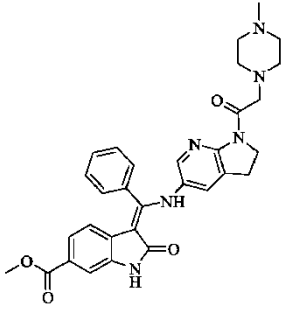
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

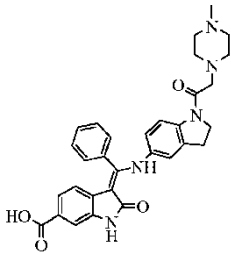
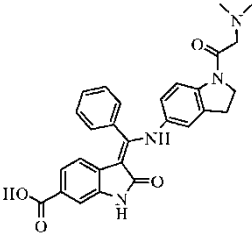
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

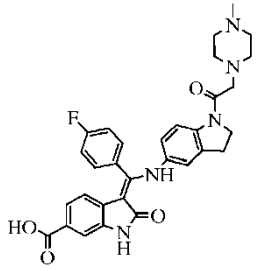
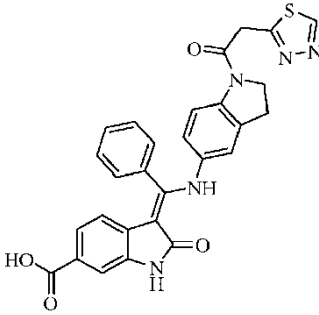
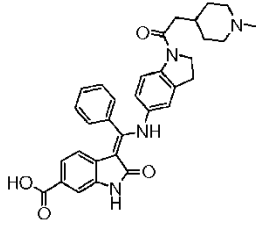
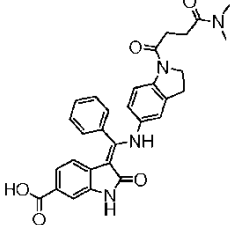
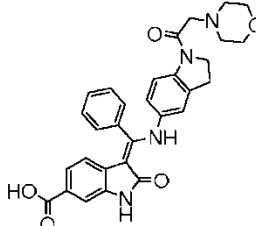
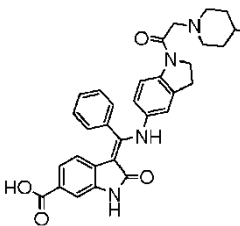
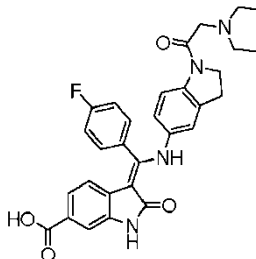
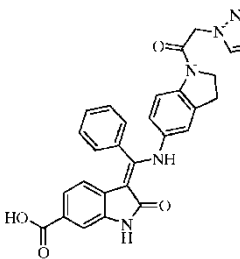
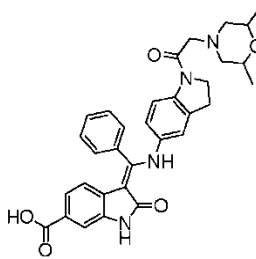
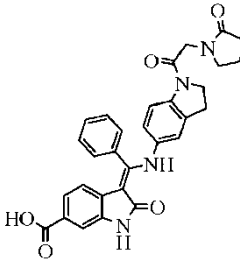
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

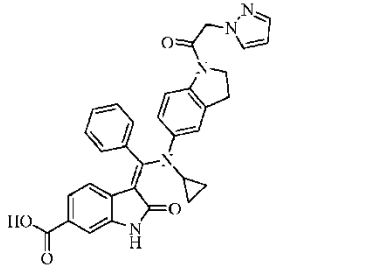
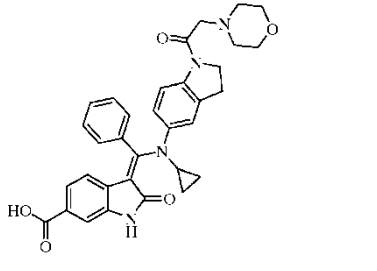
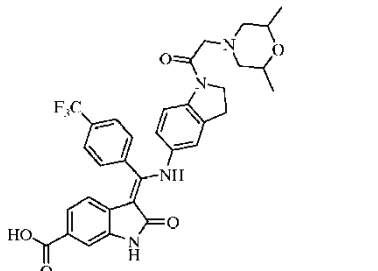
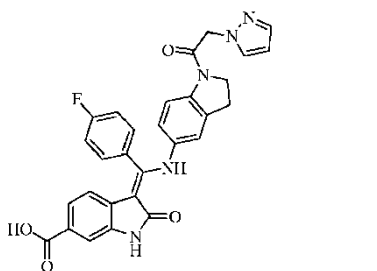
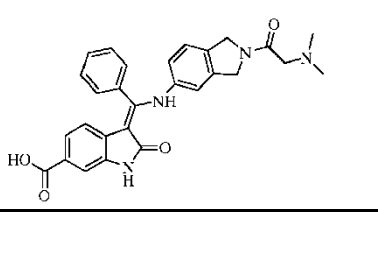
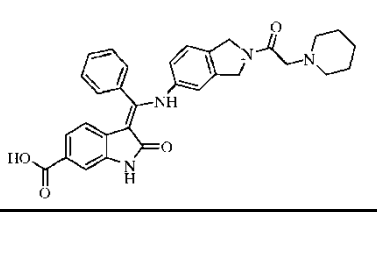
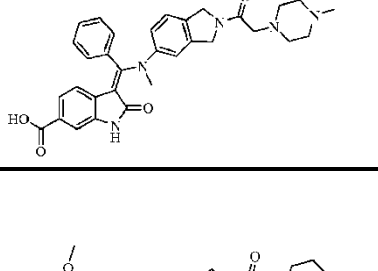
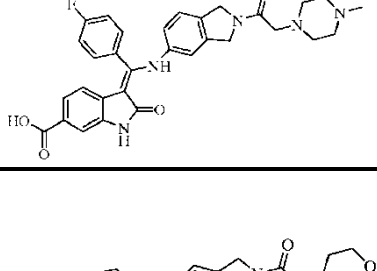
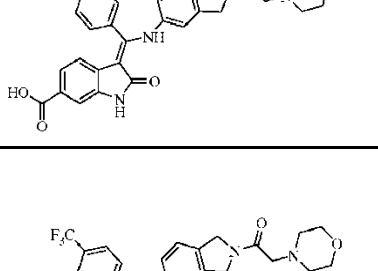
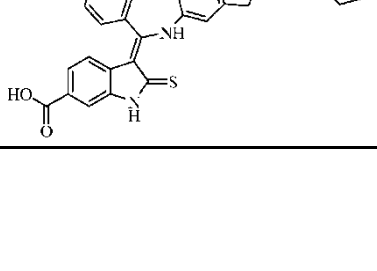
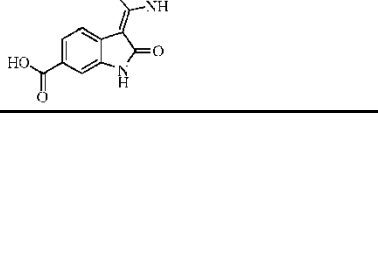
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

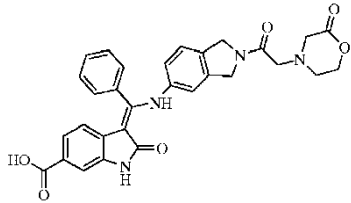
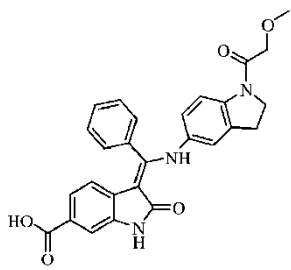
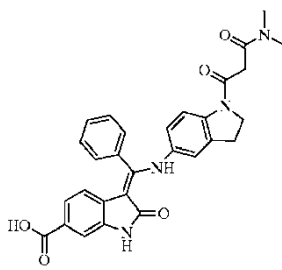
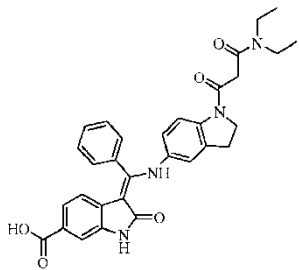
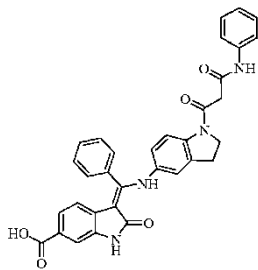
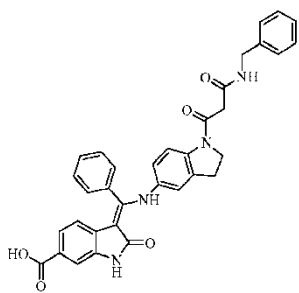
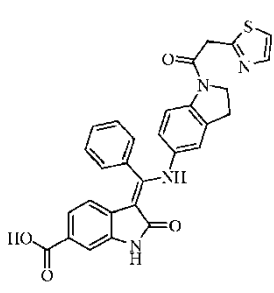
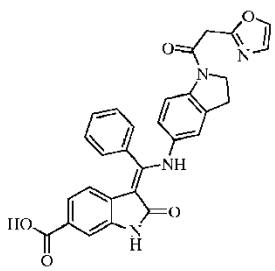
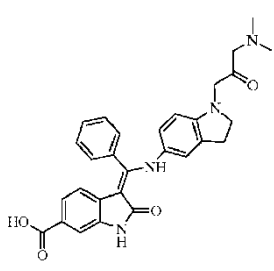
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
53		54	
55		56	

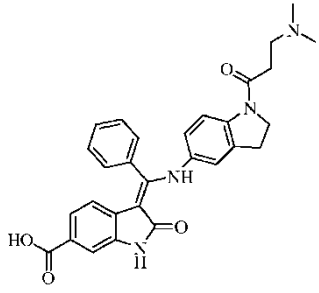
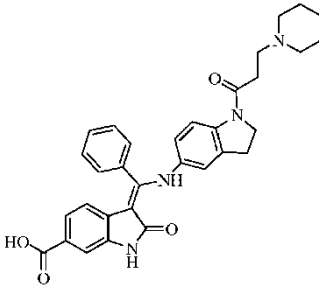
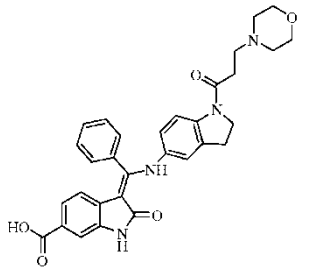
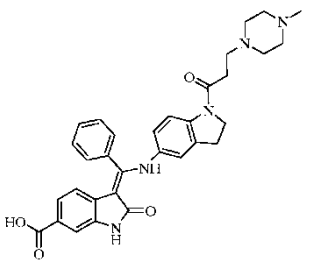
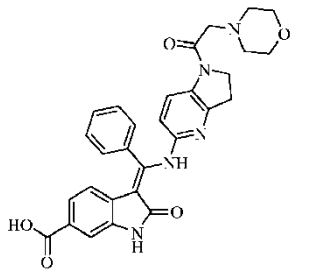
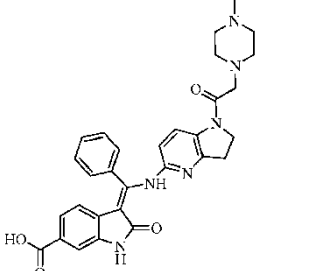
Los compuestos particularmente preferidos según la presente invención son:

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1b		2b	
3b		4b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
5b		6b	
7b		8b	
9b		10b	
11b		12b	
13b		14b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
15b		16b	
17b		18b	
19b		20b	
21b		22b	
23b		24b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
25b		26b	
27b		28b	
29b		30b	
31b		32b	
33b		34b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
35b		36b	
37b		38b	

Descripción detallada de la invención

Salvo que se especifique otra cosa en el contexto, debe entenderse que los términos usados en la presente memoria descriptiva tienen los siguientes significados.

En la presente invención, el término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

5 En la presente invención, el término “alquilo C₁₋₃” significa un alquilo lineal o ramificado derivado de un hidrocarburo que contiene 1-6 átomos de carbono, eliminando un átomo de hidrógeno. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, iso-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metil-2-metilpropilo y similares. En la presente invención, el término “alquilo C₁₋₃” significa los ejemplos específicos que tienen 1-6 átomos de carbono entre los ejemplos anteriores.

15 En la presente invención, el término “alquilo C₁₋₃-carbonilo” significa un grupo que está formado uniendo un “alquilo C₁₋₃” a un átomo de oxígeno y está unido a otro grupo a través del átomo de oxígeno. Sus ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, iso-propiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, iso-butiloxicarbonilo, tert-butiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, neo-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares. En la presente invención, el término “alquilo C₁₋₄-carbonilo” significa los ejemplos específicos que tienen 1-4 átomos de carbono entre los ejemplos anteriores.

En la presente invención, el término “alquiloxi C₁₋₃” significa un grupo que está formado uniendo un “alquilo C₁₋₃” a un átomo de oxígeno y está unido a otro grupo a través del átomo de oxígeno. Sus ejemplos incluyen metoxi, etiloxi, propiloxi, iso-propiloxi y similares.

5 En la presente invención, la expresión “cicloalquilo de 3-14 miembros” significa un grupo cíclico derivado de un hidrocarburo cíclico eliminando un átomo de hidrógeno, en que los miembros del anillo del hidrocarburo cíclico son todos átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros y cicloalquilo condensado de 6-14 miembros.

10 La expresión “cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros” incluye cicloalquilo monocíclico saturado de 3-8 miembros y cicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros. La expresión “cicloalquilo monocíclico saturado de 3-8 miembros” incluye cicloalquilo monocíclico saturado de 3-8 miembros y cicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros. La expresión “cicloalquilo monocíclico saturado de 3-8 miembros” significa que el anillo monocíclico es un anillo carbonado completamente saturado. Sus ejemplos incluyen, pero sin limitación: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo y similares. La expresión “cicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros” significa que el anillo monocíclico es un anillo carbonado parcialmente saturado. Sus ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptenilo, 1,4-cicloheptadienilo, ciclooctene, 1,5-ciclooctadienilo y similares.

20 En la presente invención, la expresión “cicloalquilo monocíclico de 3-6 miembros” significa un cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono.

25 La expresión “cicloalquilo condensado de 6-14 miembros” significa un grupo cicloalquilo condensado, que está formado por dos o más estructuras cíclicas en dicho anillo condensado al compartir dos átomos de carbono contiguos uno con otro e incluye “cicloalquilo condensado saturado de 6-14 miembros” y “cicloalquilo condensado parcialmente saturado de 6-14 miembros”. La expresión “cicloalquilo condensado saturado de 6-14 miembros” significa que el anillo condensado es un anillo carbonado completamente saturado. Sus ejemplos incluyen, pero sin limitación, bisciclo[3.1.0]hexilo, bisciclo[4.1.0]heptilo, bisciclo[2.2.0]hexilo, bisciclo[3.2.0]heptilo, bisciclo[4.2.0]octanilo, octahidropentalenilo, octahidro-1H-indenilo, decahidronaftalenilo, tetradecahidrofenantrenilo y similares. La expresión “cicloalquilo condensado parcialmente saturado de 6-14 miembros” significa que al menos un anillo en el anillo condensado es un anillo carbonado parcialmente saturado. Sus ejemplos incluyen, pero sin limitación, bisciclo[3.1.0]hex-2-enilo, bisciclo[4.1.0]hept-3-enilo, bisciclo[3.2.0]hept-3-enilo, bisciclo[4.2.0]oct-3-enilo, 1,2,3,3a-tetrahidropentalenilo, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftalenilo, 1,2,4a,5,6,8a-hexahidronaftalenilo, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrofenantrenilo y similares.

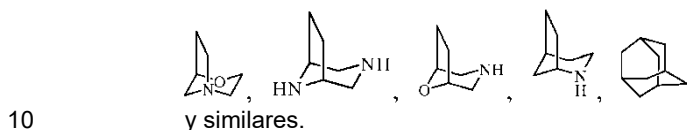
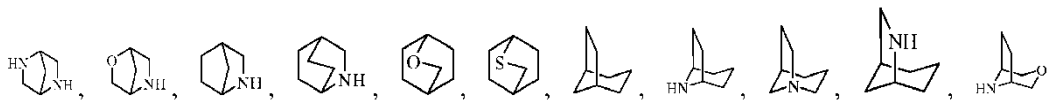
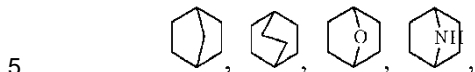
35 En la presente invención, la expresión “arilo de 6-14 miembros” significa un grupo aromático cíclico, cuyos miembros de los anillos son todos átomos de carbono e incluye arilo monocíclico de 6-8 miembros y arilo condensado de 8-14 miembros.

La expresión “arilo monocíclico de 6-8 miembros” significa arilo completamente insaturado, por ejemplo, fenilo, ciclooctatreaenilo y similares.

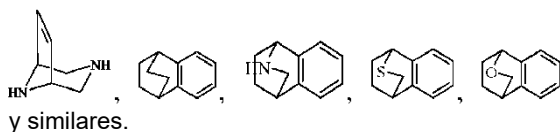
40 La expresión “arilo condensado de 8-14 miembros” significa un grupo cíclico que está formado por dos o más estructuras cíclicas al compartir dos átomos de carbono contiguos uno con otro y en el que al menos un anillo es un anillo aromático completamente insaturado e incluye arilo condensado completamente insaturado de 8-14 miembros, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares, e incluye adicionalmente arilo condensado parcialmente saturado de 8-14 miembros, por ejemplo, cicloalquilo monocíclico saturado de 3-8 miembros condensado con benceno o cicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros condensado con benceno. Sus ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,4-dihidronaftalenilo y similares. En la presente invención, la expresión “arilo insaturado de 6-10 miembros” significa un arilo monocíclico y un arilo condensado, lo cuales pueden estar ambos completamente insaturados y tener 6-10 átomos de carbono.

50 En la presente invención, la expresión “grupo de anillos puenteados de 7-12 miembros” significa una estructura que está formada por dos anillos cualesquiera que comparten dos átomos indirectamente unidos y contiene 7-12 átomos de carbono y/o heteroátomos, en la que dicho heteroátomo incluye N, O, S y similares. La expresión “anillo puenteado de 7-12 miembros” incluye “anillo puenteado saturado de 7-12 miembros” y “anillo puenteado parcialmente saturado de 7-12 miembros”.

La expresión “anillo puenteado saturado de 7-12 miembros” significa que todos los anillos en los anillos condensados son grupos cíclicos saturados y son preferentemente un “anillo puenteado saturado de 7-8 miembros”. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación



La expresión “anillo puenteado parcialmente saturado de 7-12 miembros” significa que al menos un anillo en el anillo puenteado es un grupo cíclico insaturado, y es preferentemente un “anillo puenteado parigualmente saturado de 7-8 miembros”. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación

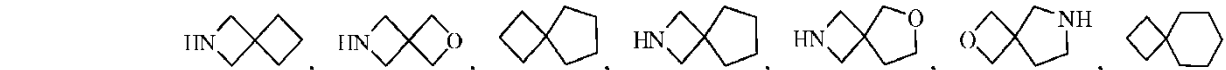
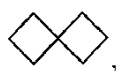


20

En la presente invención, la expresión “anillo espiro de 7-12 miembros” significa una estructura que está formada por al menos dos anillos que comparten el mismo átomo y contiene 7-12 átomos de carbono y/o heteroátomos, en la que dichos heteroátomos incluyen N, O, S y similares. La expresión “anillo espiro de 7-12 miembros” incluye “anillo espiro saturado de 7-12 miembros” y “anillo espiro parcialmente saturado de 7-12 miembros”.

25

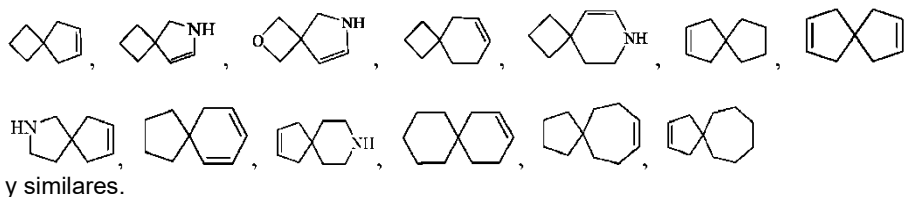
La expresión “anillo espiro saturado de 7-12 miembros” significa que todos los anillos en los anillos espiro son grupos cíclicos saturados. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación



y similares.

35

La expresión “anillo espiro parcialente saturado de 7-12 miembros” significa que al menos un anillo en los anillos espiro es un grupo cíclico saturado. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación



En la presente invención, la expresión “heterociclilo de 3-14 miembros” significa un grupo cíclico que contiene 3-14 átomos de los anillos (y que contiene al menos un heteroátomo como átomo de los anillos) y comprende heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros, heterociclilo condensado de 6-14 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros y similares. El heteroátomo puede comprender nitrógeno, oxígeno, azufre y similares.

La expresión “heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros” significa un heterociclilo monocíclico que contiene 3-8 átomos en el anillo (y que contiene al menos un heteroátomo como el átomo del anillo) e incluye heterociclilo monocíclico insaturado de 3-8 miembros, heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros y heterociclilo monocíclico saturado de 3-8 miembros. Es preferido el heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros. La expresión “heterociclilo monocíclico insaturado de 3-8 miembros” significa un grupo cíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo. Es preferido un heterociclilo monocíclico insaturado de 5-6 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, tiodiazolilo, oxazolilo, oxdiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,4-dioxinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 4H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1, 2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, oxepinilo, tiepinilo, azepinilo, 1,3-diazepinilo, azocinilo y similares. La expresión “heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros” significa un grupo cíclico que contiene al menos un enlace doble y que contiene al menos un heteroátomo. Es preferido un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 5-6 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 2,5-dihidrotienilo, 4,5-dihidropirazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazinilo y similares. La expresión “heterociclilo monocíclico saturado de 3-8 miembros” significa un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo y que no contiene enlace insaturado alguno. Es preferido un heterociclilo monocíclico saturado de 5-6 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-pyrrolidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofuranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditanilo, morfolinilo, piperazinilo y similares.

La expresión “heterociclilo condensado de 6-14 miembros” significa una estructura cíclica condensada que contiene 6-14 átomos en el anillo (y que contiene al menos un heteroátomo) y que se forma al conectar dos o más estructuras cíclicas que comparten dos átomos contiguos uno con otro e incluye heterociclilo condensado insaturado de 6-14 miembros, heterociclilo condensado parcialmente saturado de 6-14 miembros y heterociclilo condensado saturado de 6-14 miembros.

La expresión “heterociclilo condensado insaturado de 6-14 miembros” significa una estructura cíclica condensada en la que todos los anillos son insaturados, por ejemplo, una estructura formada condensando un anillo de benceno con un heterociclilo monocíclico insaturado de 3-8 miembros, una estructura formada condensando un heterociclilo monocíclico insaturado de 3-8 miembros con un heterociclilo monocíclico insaturado de 3-8 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, indolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, fenantridinilo, benzopiridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalilo, fenazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, y similares.

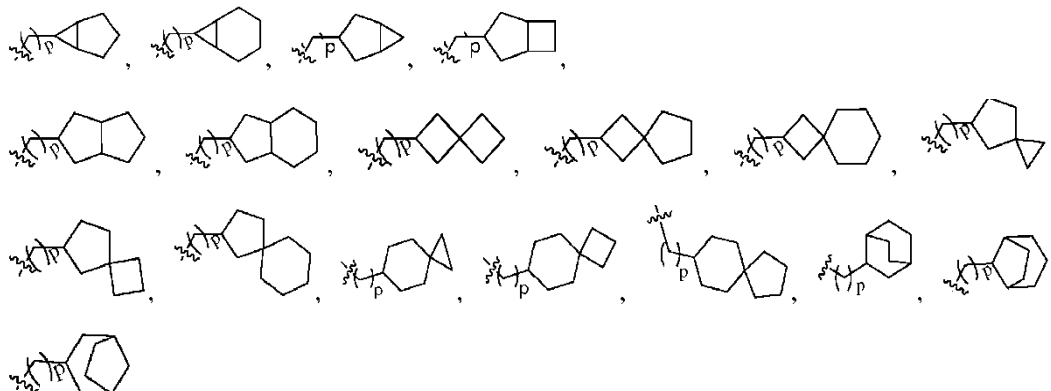
La expresión “heterociclilo condensado parcialmente saturado de 6-14 miembros” significa una estructura cíclica condensada que contiene al menos un anillo parcialmente saturado, por ejemplo, una estructura formada condensando un anillo de benceno con un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros, una estructura formada condensando un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros con un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 3-8 miembros y similares. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 1,3-dihidrobenzofurilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, isoindolinilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo y similares.

La expresión “heterociclilo condensado saturado de 6-14 miembros” significa una estructura cíclica condensada, en la que todos los anillos son saturados, por ejemplo, una estructura formada condensando un heterociclilo monocíclico saturado de 3-8 miembros con un heterociclilo monocíclico saturado de 3-8 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, tetrahidropirrolilo condensado con ciclobutano, tetrahiropirrolilo condensado con ciclopentano, imidazolidinilo condensado con azetidina y similares.

En la presente invención, las expresiones “heterociclilo de 4-10 miembros” y “heterociclilo de 5-10 miembros” significa el heterociclilo monocíclico y el heterociclilo condensado que contiene 4-10 átomos de los anillos y 5-10 átomos de los anillos, respectivamente.

5 En la presente invención, la expresión “grupo de anillos condensados de 6-12 miembros-alquilo C₀₋₃”, “grupo de anillos espiro de 7-12 miembros-alquilo C₀₋₃” o “grupo de anillos puenteados de 6-12 miembros-alquilo C₀₋₃” significa “grupo de anillos condensados de 6-12 miembros”, “grupo de anillos espiro de 7-12 miembros” y “grupo de anillos puenteados de 6-12 miembros” que están unidos a otra estructura a través de alquileo C₀₋₃ e incluye “grupo de anillos condensados de 6-9 miembros-alquilo C₀₋₃”, grupo de anillos espiro de 7-10 miembros-alquilo C₀₋₃” o “grupo de anillos puenteados de 7-8 miembros-alquilo C₀₋₃”. Su ejemplo específico incluye, pero sin limitación

10



15

20 y similares. (Además, 1-3 átomos de carbono en los anillos pueden estar sustituidos con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre N(H)_m, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O) y p representa 0, 1, 2 o 3).

Los compuestos anteriores de la presente invención pueden ser sintetizados según los métodos descritos en el siguiente esquema de reacciones y/o otros métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. El método de síntesis no está limitado a los métodos siguientes.

Etapas de reacción:

25 El intermedio 4 se sintetiza según la publicación J. Med. Chem. 2009, 52, 4466-4480.

Etapa 1: Preparación de intermedio 1

30 El material de partida 1 y la base orgánica se disuelven en DCM. El material de partida 2 se añade gota a gota bajo un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante 0,5 hora. Se añade agua. La mezcla resultante se extrae con DCM. La fase orgánica se seca y se somete a evaporación rotatoria hasta sequedad. El sólido resultante se seca a vacío para producir el intermedio 1.

Etapa 2: preparación de intermedio 2

35 El intermedio 1 y una base orgánica se disuelven en DCM. Se añade gota a gota material de partida 3. La mezcla de reacción se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se somete a evaporación rotatoria hasta sequedad para producir el intermedio 2.

Etapa 3: Preparación de intermedio 3

40 El intermedio 2 se disuelve en DCM. Se añade TFA. La reacción se realiza a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentra para producir intermedio 3. Alternativamente, el intermedio 2 se disuelve en metanol. La mezcla se somete a la hidrogenación-reducción con Pc/C durante una noche y seguidamente se filtra. El filtrado resultante se concentra para producir el intermedio 3. El producto no se purifica y se usa directamente en la siguiente etapa de reacción.

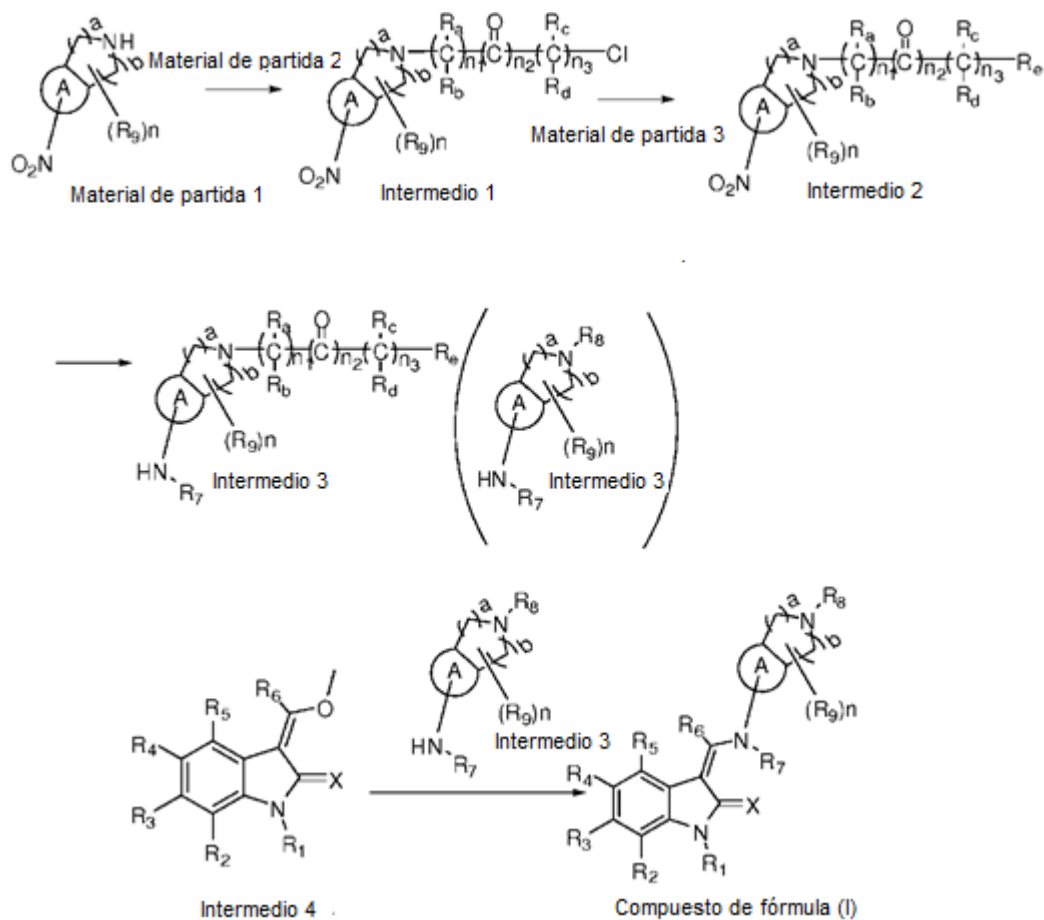
Etapa 4: Preparación del compuesto representado por la fórmula (I)

El intermedio 4 y el intermedio 3 se disuelven en DMF. La mezcla se calienta a 80 °C y se hace reaccionar durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y la reacción se realiza adicionalmente durante 2 horas. Se añade agua. La mezcla resultante se filtra. El sólido resultante se seca a vacío para producir el compuesto de fórmula (I).

5

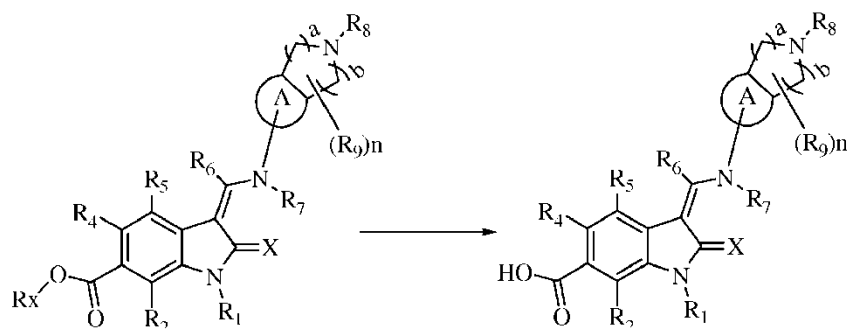
El material de partida 2 es un haluro; véanse los ejemplos específicos para el material de partida 2; véanse los ejemplos específicos para el material de partida 3.

Esquema de reacciones:



10 En las ecuaciones de reacciones, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , X , n , a , b y el anillo A se definen como anteriormente.

Además, el compuesto anterior puede ser convertido como sigue:



en que Rx es metilo o etilo, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R_a, R_b, R_c, R_d, X, n, a, b y el anillo A son como se definieron con anterioridad.

5 El material de partida puede ser disuelto en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, THF, dioxano y similares); seguidamente se añade una solución acuosa de base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio); la reacción se agita hasta que se completa la reacción; la mezcla resultante se concentra, se lava con agua, se ajusta hasta la acidez con ácido clorhídrico y se filtra; y el filtrado se lava con agua y se seca para obtener el producto.

10 La sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores según la presente invención se refiere a una sal formada a partir de una base o ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, que incluye una sal de un ácido orgánico, una sal de un ácido inorgánico, una sal de una base orgánica y una sal de una base inorgánica.

15 La sal del ácido orgánico comprende una sal de ácido fórmico, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido para-bisulfónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, mesilato, ácido etilsulfónico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido glucónico, glutamato, ácido hidroxietil-sulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido viscoso, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido succínico, ácido tartárico o similares. La sal del ácido inorgánico comprende una sal de ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares.

20 La sal de la base orgánica comprende sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas que se producen de forma natural, aminas cíclicas y una resina de intercambio iónico alcalina seleccionada entre betaína, cafeína, colina, N,N'-dibencilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, meglumina, glucosamina, hidrabamina, iso-propilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares, así como sales de aminoácido naturales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina. La sal de la base inorgánica comprende sales de amonio, así como sales de Li, Na, K, Ca, Mg, Zn, Ba, Al, Fe, Cu, Fe²⁺, Mn, Mn²⁺ y similares.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica, en que la composición farmacéutica contiene cualquiera de los compuestos anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero de los mismos y, opcionalmente, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico seleccionado entre un agente antineoplástico y un agente inmunosupresor, en que el segundo agente terapéutico se selecciona entre antimetabolitos que incluyen, pero sin limitación, capecitabina, gencitabina y similares; inhibidores de factores de crecimiento incluidos, pero sin limitación, gefitinib, lapatinib, pazopanib, imatinib y similares; anticuerpos que incluyen, pero sin limitación, herceptin, bevacizumab y similares; platinos metálicos que incluyen, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y similares; inhibidores de topoisomerasa que incluyen, pero sin limitación, topotecan y similares; agentes inmunosupresores que incluyen, pero sin limitación, everolimus y similares.

40 La presente invención se refiere adicionalmente a una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

El presente compuesto puede ser formulado en forma de cualquier formulación farmacéutica de una manera bien conocida en la técnica y administrado en una administración oral, parenteral, rectal o pulmonar o similar a un sujeto que lo necesita. Para una administración oral, el presente compuesto puede ser formulado en forma de una

formulación sólida convencional como un comprimido, cápsula, píldora, gránulo o similar; o la formulación líquida oral como una solución oral, una suspensión oral, un jarabe o similar. Para preparar la formulación oral, puede ser añadido un material de carga, aglutinante, disgregante, lubricante, diluyente o similar adecuado. Para la administración parenteral, los presentes compuestos pueden ser formulados en forma de una formulación inyectable, incluida una solución para inyección, un polvo para inyección esterilizado y una solución para inyección concentrada. Para preparar la formulación inyectable, puede ser opcionalmente añadido un aditivo, dependiendo de la naturaleza del fármaco. Para la administración pulmonar, los presentes compuestos pueden ser formulados en forma de un inhalante, un agente pulverizable o similar.

La presente invención proporciona también proporciona el compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo para ser usado en el tratamiento o prevención de una enfermedad de degeneración fibrosa, en que dicha enfermedad de degeneración fibrosa incluye, pero sin limitación: degeneración y remodelación fibrosa de tejido pulmonar en bronquitis crónica, degeneración y remodelación fibrosa de tejido pulmonar en enfisema, degeneración fibrosa pulmonar así como enfermedad pulmonar con componentes de fibrosis, degeneración y remodelación fibrosa en asma, degeneración fibrosa en artritis reumatoide, cirrosis hepática inducida por virus, generación fibrosa inducida por radiación, restenosis postangioplástica, glomerulonefritis crónica, degeneración fibrosa renal en un paciente administrado con ciclosporina y degeneración fibrosa renal inducida por hipertensión, enfermedad de la piel que tiene componentes de fibrosis y sobrecicatrización.

La enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en degeneración fibrosa pulmonar y la enfermedad pulmonar que tiene componentes de degeneración fibrosa, incluida, pero sin limitación, degeneración por fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial de células gigantes, sarcoidosis, degeneración fibrosa cística, síndrome de dificultad respiratoria, degeneración fibrosa pulmonar inducida por fármacos, granulomatosis, silicosis, asbestosis, esclerosis sistémica, cirrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, cirrosis hepática inducida por hepatitis C) y enfermedad de la piel que tiene componentes de degeneración fibrosa (por ejemplo, escleroderma, sarcoidosis y lupus sistémico eritematoso).

La presente invención proporciona también el presente compuesto representado por la fórmula general (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo para ser usado en el tratamiento de la enfermedad de proliferación excesiva, inhibir la angiogénesis y/o reducir la permeabilidad vascular, en que la enfermedad de proliferación excesiva incluye un cáncer y una enfermedad no cancerígena, que incluye, pero sin limitación: cerebroma, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de vejiga, carcinoma gástrico, carcinoma de ovarios, carcinoma peritoneal, carcinoma pancreático, carcinoma de mamas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de cuello uterino, carcinoma endometrial, carcinoma rectal, hepatoma, carcinoma renal, adenocarcinoma de esófago, carcinoma de células escamosas esofágicas, tumor sólido, linfoma que no es de Hodgkin, neuroplasma del sistema nervioso central (glioma, glioblastoma multiforme, glioma sarcomatoso), carcinoma prostático, carcinoma de tiroides, carcinoma del tracto genital femenino, cáncer de piel, carcinoma cerebral, carcinoma de colon, carcinoma de testículos carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumor estromal gastrointestinal, tumor de próstata, tumor de mastocitos, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma o similares. La enfermedad no cancerígena incluye, pero sin limitación, hiperplasia de piel benigna o de próstata o similar.

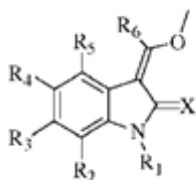
La presente invención se refiere a un "estereoisómero" del compuesto de fórmula (I). El compuesto de la presente invención puede contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, se puede producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. El compuesto de la presente invención puede tener al menos un centro asimétrico. Cada centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y está previsto que todos los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de esta invención. La presente invención está previsto que abarque todas estas formas isómeros de estos compuestos. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir como una forma isómera debido a la presencia de la menos un átomo de carbono asimétrico. Por tanto, la presente invención comprende adicionalmente estos isómeros ópticos y sus mezclas. Está previsto que todas las formas de isomerismo (por ejemplo, enantiomorfismo, diastereoisomerismo e isomerismo geométrico (o isomerismo conformacional)) de las estructuras descritas en la presente memoria descriptiva estén incluidas en la presente memoria descriptiva; por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, los isómeros Z y E para cada enlace doble y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, el estereoisómero individual del presente compuesto y una mezcla de enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros geométricos (o isómeros conformacionales) pueden estar dentro del alcance de la presente invención. Salvo que se establezca lo contrario, todos los tautómeros del presente compuesto están dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención se refiere a un "deuteruro" del compuesto de fórmula (I). La presente invención comprende también este compuesto que se caracteriza por contener uno o más átomos enriquecidos en isótopos. Por ejemplo,

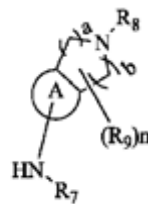
5 un compuesto que tiene la estructura de la presente invención, pero que está enriquecido en deuterio o tritio que sustituye a un hidrógeno o que está enriquecido en el átomo ¹³C o ¹⁴C que sustituye al átomo ¹²C puede estar dentro del alcance de la presente invención. Este tipo de compuestos puede ser usado, por ejemplo, como una herramienta de análisis, una sonda en ensayos biológicos o un agente terapéutico de la presente invención. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede tener uno o más átomos de deuterio.

10 El compuesto que contiene indolinona como el inhibidor de tirosina quinasa de la presente invención, contiene dos o más centros quirales. El compuesto obtenido mediante síntesis es un racemato. El compuesto enantiómeramente puro deseado puede ser obtenido a través de una resolución quiral, por ejemplo, a través de cromatografía de fase estacionaria quiral (por ejemplo, cromatografía de preparación a presión elevada o cromatografía de fluidos supercríticos). El material de carga quiral incluye, pero sin limitación: Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H.

15 La presente invención proporciona también un método para preparar un compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en que dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) para producir el compuesto representado por la fórmula (I),



fórmula IV



fórmula V

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, a, b, n y el anillo A son como se definieron con anterioridad.

En comparación con la técnica anterior más próxima, el presente compuesto tiene las siguientes ventajas:

- 20 1. Como un inhibidor de tirosina quinasa de molécula pequeña, el presente compuesto puede prevenir o tratar la enfermedad de degeneración fibrosa, inhibir la proliferación celular y la angiogénesis, tener una buena actividad antineoplásica y tener un buen efecto en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades de fibrosis y/o enfermedades neoplásicas de mamíferos (incluido el ser humano).
- 25 2. El presente compuesto tiene una baja toxicidad y pocos efectos secundarios, y tiene un gran espectro de seguridad.
3. El procedimiento de preparación para el presente compuesto es simple y el presente compuesto tiene una buena propiedad fisicoquímica y una calidad estable, lo que hace que el presente compuesto sea producido fácilmente a gran escala industrial.

30 En lo que sigue, el efecto beneficioso del presente compuesto se ilustrará mediante experimentos farmacológicos. Sin embargo, debe apreciarse que el efecto beneficioso del presente compuesto no está limitado a los ilustrados a continuación.

Ensayo:

1. Actividad inhibidora de enzimología in vitro de los presentes compuestos.

Materiales:

35

Material	Nombre chino	Procedencia
VEGFR2	factor de crecimiento 2 endotelial vascular	Carna

Material	Nombre chino	Procedencia
FGFR1	factor de crecimiento 1 de fibroblastos	Carna
FGFR3	factor de crecimiento 3 de fibroblastos	Carna
PDGFR β	factor de crecimiento β derivado de plaquetas	BPS
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético	Sigma
Péptido FAM-P22	péptido marcado 22 de fluoresceína	GL Biochem
ATP	trifosfato de adenosina	Sigma
DMSO	dimetilsulfóxido	Sigma
Staurosporina	Staurosporina	Sigma

Los presentes compuestos se sintetizaron en laboratorio. Los nombres químicos, estructuras y métodos de preparación se mostraron en sus respectivos ejemplos.

Método experimental:

(1) Preparación de agentes y compuestos

- 5 ① tampón de quinasa 1 vez sin $MnCl_2$ (HEPES 50 mM, pH = 7,5, 0.0015% Brij-35, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM)
- ② tampón de quinasa 1 vez con $MnCl_2$ (HEPES 50 mM, pH = 7,5, 0.0015% Brij-35, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM);
- ③ solución de terminación (HEPES 100 mM, pH = 7,5, 0,015% Brig-35, 0,2% reactivo de revestimiento n° 3, DETA 50 mM);
- 10 ④ solución de quinasa 2,5 veces (las quinasas VEGFR2, FGFR1, FGFR3, PDGFR β fueron añadidas al tampón de quinasa de 1 vez, respectivamente, para preparar las correspondientes soluciones de quinasa de 2,5 veces);
- ⑤ solución de sustrato de 2,5 veces: se añadieron péptido marcado con FAM y ATP al tampón de quinas de 1 vez para preparar una solución de péptido;
- 15 ⑥ dilución de 4 veces de la solución de compuesto: el compuesto: el compuesto se pesó con exactitud y se disolvió en DMSO. La mezcla se mezcló suficientemente y uniformemente para preparar una solución 10 mM. Seguidamente la solución se diluyó con DMSO a 500 μM y se hicieron diluciones en serie de 4 veces a 10 concentraciones, siendo la concentración más elevada 50 μM . Las soluciones diluidas resultantes se conservaron para ser usadas.
- (2) Se añadieron 5 μl de una solución de compuesto de 5 veces a una placa de 384 pocillos.
- (3) Se añadieron 10 μl de la solución de quinasa de 2,5 veces y se incubó durante 10 minutos.
- 20 (4) seguidamente se añadieron 10 μl de la solución de sustrato de 2,5 veces a 28 °C y la reacción se realizó durante 1 hora (excepto para la PGDFR β , para la que la reacción se realizó durante 5 horas).
- (5) Finalmente, se añadieron 25 μl de la solución de terminación para terminar la reacción y se leyeron los datos a partir del dispositivo Caliper.

(6) Se obtuvo la IC₅₀ mediante ajuste de la curva.

La relación de inhibición calculada (%) = (conversión max. - conversión de muestra)/(conversión max. - conversión mínima) x 100

La curva de ajuste se hizo con el software Xlfit para obtener el valor de IC₅₀.

5 El resultado experimental se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 1: Actividad inhibidora de la enzimología in vitro de los presentes compuestos

Compuesto	Actividad inhibidora de enzimología IC ₅₀ (µM)			
	FGFR1	FGFR3	VEGFR2	PDGFRβ
Hidrocloruro de compuesto 1	0,10	0,23	0,017	0,0076
Hidrocloruro de compuesto 2	0,14	0,28	0,065	0,015
Hidrocloruro de compuesto 9	/	9,80	0,77	0,085
Hidrocloruro de compuesto 10	7,96	5,30	0,63	0,065
Hidrocloruro de compuesto 12	1,77	1,72	0,23	0,019
Hidrocloruro de compuesto 13	0,70	0,54	0,10	0,014
Hidrocloruro de compuesto 14	4,67	4,02	0,31	0,024
"/" significa ausencia de detección.				

10 Se puede observar a partir de la Tabla 1 que los presentes compuestos tienen las actividades inhibidoras sobre quinasas FGFR1, FGFR3, VEGFR2, y PDGFRβ. Entre otros, los presentes compuestos tienen actividades inhibidoras más fuertes sobre la quinasa PDGFRβ.

2. Actividad inhibidora celular in vitro de los presentes compuestos

Materiales:

Materiales	Procedencia
VEGF-A humano	HumanZyme
PDGF-BB humano	PeptoTech
HI-FBS	Gibco

Materiales	Procedencia
Suero de ternera	Gibco

Los presentes compuestos fueron sintetizados en laboratorio. Los nombres químicos, estructuras y métodos de preparación se muestran en sus respectivos ejemplos.

Método experimental:

(1) Descongelación de células y muerte de células

5 (2) Disposición en placas de células:

10 las células 3T3 se vuelven a poner en suspensión en un medio de cultivo que contiene 10% de suero bovino fetal, en el que la concentración celular fue de 5×10^4 /ml. La suspensión celular fue añadida a una placa de 96 pocillos con 100 μ l por pocillo y se incubó durante una noche. Las células HUVEC se volvieron a poner en suspensión en un medio de cultivo que contenía 10% de suero bovino fetal inactivado con calor, en el que la concentración celular era de $7,5 \times 10^4$ /ml. La suspensión celular se añadió a una placa de 96 pocillos con 100 μ l por pocillo.

(3) Tratamiento con fármacos: los compuestos se diluyeron hasta concentraciones diferentes y se añadieron 60 μ l de h-PDGF-BB (células 3T3) y 40 ng/ml de h-VEGF-A (células HUVEC) y se incubó durante 1 hora.

15 (4) Se añadieron 100 μ l de una solución que contiene el compuesto y h-PDGF-BB (h-VEGF-A, para las células HUVEC) a una placa de cultivo celular, en la que la concentración final de h-PDGF-BB fue de 10 ng/ml, la concentración final de h-VEGF-A fue de 10 ng/ml y la concentración final para los compuestos fue de 10, 3,3333, 1,1111, 0,3704, 0,1235, 0,0412, 0,1037, 0,0046 y 0,0015 μ M. La placa se incubó durante 40 horas y las células HUVEC se incubaron durante 89 horas. A cada pocillo se añadieron 20 μ l de sustrato Promega y la placa se incubó a 37 °C durante 7,5 horas y las células HUVEC se incubaron durante 11,5 horas. La placa se colocó seguidamente en un lector de microplacas para leer la absorbancia a 490 nm.

20 (5) Tratamiento de datos

Se representó gráficamente la curva de concentración de compuesto frente a Net OD, en que $\text{Net OD} = \text{Compuesto OD} - \text{OD min}$. Se calculó ED50 según la siguiente ecuación: $\text{Conc. ED}_{50} (x) = (y-b)/a$, y = Net OD calculado para IC₅₀, a = pendiente, b = punto de intercepción.

El resultado experimental se muestra en las tablas siguientes.

25 Tabla 2: actividad inhibidora celular in vitro de los presentes compuestos

Compuesto	ED ₅₀ (μ M) para las células in vitro HUVEC
Compuesto 1	0,056-0,084
Compuesto 3	0,18-0,26
Compuesto 4	0,12-0,17
Compuesto 5	0,1-0,15
Hidrocloruro de compuesto 6	0,19-0,28

Compuesto	ED ₅₀ (µM) para las células in vitro HUVEC
Compuesto 7	0,07-0,1
Compuesto 8	0,07-0,1
Hidrocloruro de compuesto 9	0,13-0,19
Hidrocloruro de compuesto 10	0,09-0,14
Hidrocloruro de compuesto 11	0,05-0,08
Hidrocloruro de compuesto 12	0,02-0,03
Hidrocloruro de compuesto 13	0,06-0,09
Hidrocloruro de compuesto 14	0,07-0,10

Tabla 3: Actividad inhibidora celular in vitro de los presentes compuestos

Compuesto	ED ₅₀ (µM) para las células in vitro 3T3
Compuesto 1	0,06-0,08
Compuesto 3	1,3-1,9
Compuesto 5	0,82-1,24
Hidrocloruro de compuesto 7	0,05-0,07

5 Se puede observar a partir de las Tablas 2 y 3 que los presentes compuestos tenían el efecto inhibitor sobre la proliferación de las células HUVEC y las células 3T3.

3. Detección del efecto inhibitor de los presentes compuestos sobre el canal de potasio de hERG con el método de la pinza de parche

Materiales:

Material	Procedencia
Hidrocloruro de amitriptilina	Sigma-Aldrich
DMSO	Merck

Material	Procedencia
CO-hERG	AVIVA

Los presentes compuestos fueron sintetizados en laboratorio. Los nombres químicos, estructuras y métodos de preparación se muestran en sus respectivos ejemplos.

El fármaco testigo, Intedanib (BIBF-1120), se sintetizó en laboratorio según el documento WO 0127081A1.

Método experimental:

5 1. Preparaciones de las soluciones y los compuestos

Fluido extracelular (mM): Ácido N-2-hidroxietilpiperazino-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 10, NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, Glucosa 10, ajustado con hidróxido de sodio 1 N a pH = 7,4; la presión osmótica se ajustó a 290-300 mOsm; se filtró y se conservó a 4 °C.

10 Solución intracelular (mM): KCl 120, KOH 31,25, CaCl₂ 5,374, MgCl₂ 1,75, ácido etilenglicol-bis(β-aminoetilo-eter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 10, HEPES 10, Na₂-ATP 4, ajustado con hidróxido de potasio 1 N a pH = 7,2; la presión osmótica se ajustó a 380-290 mOsm; filtrada y conservada a -20 °C.

15 Preparación de los compuestos: El fármaco testigo positivo, hidrocloreuro de amitriptilina, dos muestras, Intedanib y los compuestos se disolvieron en primer lugar en DMSO al 100% (Merck, 61850125001730) para preparar soluciones madre 10 o 30 mM (véase la tabla posterior). Antes de los experimentos, las soluciones madres anteriores se diluyeron con DMSO hasta niveles que eran 333 o 2000 veces mayores que las concentraciones experimentales y seguidamente se diluyeron en 333 o 1000 veces con el fluido extracelular hasta las concentraciones deseadas. La concentración final de DMSO en el fluido extracelular fue de 0,3% o 0,1%.

20 2. Experimento electrofisiológico. Se registró la corriente de hERG con la técnica de pinza de parche de células completas. Se añadió una suspensión celular a un plato de petri de 35 mm y se colocó en la fase de objeto de un microscopio invertido. Después de la adherencia de las células, se hizo la perfusión con el fluido extracelular en una velocidad de perfusión de 1-2 ml/min. El microelectrodo de vidrio se preparó mediante una tracción en dos fases y tenía una resistencia eléctrica de 2-5 MΩ tras entrar en solución. Después de establecer un registro de células completas, el potencial de retención se mantuvo a -80 mV. En la estimulación de voltaje, la despolarización se hizo al potencial de +60 mV. Seguidamente, se hizo la repolarización al potencial de -50 mV y se registró la corriente de cola. Todas las lecturas se realizaron después de que las corrientes se hicieron estables. La administración de perfusión extracelular comenzó desde la concentración inferior, y la administración de cada concentración se realizó durante 5-10 minutos hasta que la corriente se hizo estable y seguidamente se realizó la administración a la siguiente concentración.

3. El experimento incluyó los siguientes aspectos:

30 La corriente de hERG se registró sobre la línea celular CHO-K1 que expresa establemente en canal de hERG con la tecnología de pinza de parche de manual; la relación de inhibición a cada concentración se calculó según la corriente de cola de hERG; cada uno de los compuestos se midió a cinco concentraciones para deducir el valor de la IC₅₀; se midieron dos células a cada concentración; y se usó un fármaco testigo positivo.

4. Recogida y tratamiento de datos

35 La estimulación y la recogida de señales se realizaron a través de conversiones analógica-digitales A/D-D/A con un dispositivo Digidata 1440 (Molecular Devices) y un software pCLAMP (Version 10.2, Molecular Devices); la señal fue amplificada con el amplificador de pinas de parche (Multiclamp 700B, Molecular Devices) y se filtró a 1 KHz. Los datos fueron nuevamente analizados y sometidos al ajuste de curva con Clampfit (Version 10.2, Molecular Devices) y Prism. Los datos se expresaron como valor medio ± desviación típica. El valor de la IC₅₀ se obtuvo mediante el ajuste basado en la ecuación logística:

40

$$y = \left[\frac{\text{max} - \text{min}}{1 + \left(\frac{[\text{fármaco}]}{IC_{50}} \right)^{n_H}} \right] + \text{min}$$

y: el porcentaje inhibidor; max: 100%; min: 0%; [fármaco]: la concentración de la sustancia ensayadas; n_H : la pendiente; IC_{50} : la concentración inhibidora máxima media de la sustancia ensayada.

Resultados:

- 5 Tabla 4: Valores de IC_{50} de los compuestos para las corrientes de hERG registradas en la línea celular estable CHO-K1

Muestra	IC_{50} (μM)
Hidrocloruro de amitriptilina	2,35
Intedanib (BIBF-1120)	4,90
Hidrocloruro de compuesto 7	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 9	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 10	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 11	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 12	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 13	>30,00
Hidrocloruro de compuesto 14	>30,00

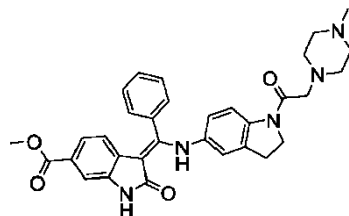
El fármaco testigo positivo, amitriptilina, fue uno de los fármacos ampliamente usados para bloquear la corriente de hERG. En el presente experimento, el valor de IC_{50} del fármaco testigo positivo para bloquear la corriente de hERG fue 2,35 μM , que era congruente con las recogidas en las bibliografías. Esto mostró que el resultado de la presente invención era convincente. En el presente experimento, el bloque de corriente de hERG a la concentración de ensayo más elevada (30.000 μM) para cada uno de los compuestos 7, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 no alcanzó el nivel de la IC_{50} , lo que mostró que los presentes compuestos no tenían un bloque apreciable del canal de hERG en el intervalo de concentración ensayado. El valor de IC_{50} del fármaco testigo (BIBF-1120) para la corriente de hERG fue de 4,90 μM , que mostró un bloque apreciable del canal de hERG. Por lo tanto, los presentes compuestos eran más seguros en comparación con el fármaco testigo B IBF-1120.

Referencia: Blockade of the HERG human cardiac K^+ channel by the antidepressant drug amitriptyline. British Journal of Pharmacology, (2000) 129:1474-1480.

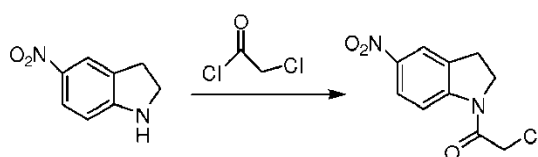
4. Realizaciones específicas

En lo que sigue, la presente invención se ilustrará adicionalmente más en detalle mediante los siguientes ejemplos específicos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 1)

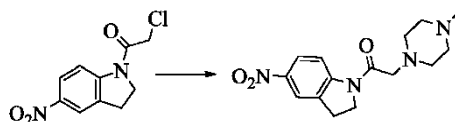


5 (1) Preparación de 1-(2-cloroacetil)-5-nitroindolina



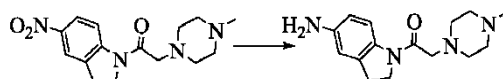
10 Se disolvió 5-nitroindolina (16,4 g, 100 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y seguidamente se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (9,6 ml, 120 mmol) a 40 °C. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró con succión. El filtrado se cristalizó para producir 1-(2-cloroacetil)-5-nitroindolina (22g) en forma de un sólido gris con un rendimiento de 92%.

(2) Preparación de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(5-nitroindol-1-il)etanona



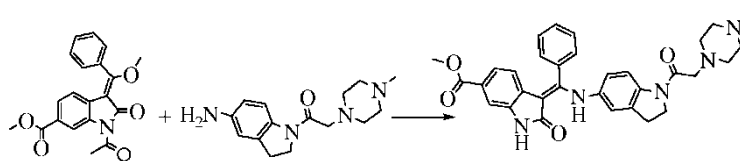
15 Se disolvió 2-cloro-1-(5-nitroindol-1-il)etanona (22 g, 92 mmol) en tolueno (200 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y seguidamente se añadió lentamente gota a gota N-metilpiperazina. La reacción se realizó durante una noche y el disolvente se secó mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para producir 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(5-nitroindol-1-il)etanona en forma de un sólido flocular blanco (15,8 g) con un rendimiento de 56%.

20 (3) Preparación de 1-(5-aminoindol-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



25 Se añadió 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(5-nitroindol-1-il)etanona (500 mg, 1,64 mmol) a metanol (100 ml) y seguidamente se añadió cuidadosamente Pd/C (50 mg, 10%). La mezcla resultante se sometió a una reacción de reducción bajo hidrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se filtró el Pd/C. El filtrado se concentró para producir 1-(5-aminoindol-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (300 mg) con un rendimiento de 66%.

(4) Preparación de (Z)-3-((1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo

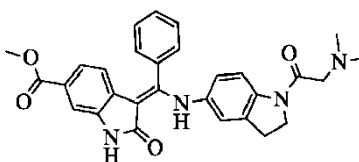


5 A metanol (50 ml) se añadió 1-(5-aminoindol-1-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (300 mg, 1,09 mmol), (Z)-metil-1-acetil-3-(metoxi (fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (338 mg, 1,09 mmol) y KOH (30 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó en disolución y se hizo reaccionar bajo reflujo durante 7 horas. Seguidamente la reacción se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH/DCM=1:30) para producir (Z)-metil-3-((1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (150 mg) con un rendimiento de 24,8%.

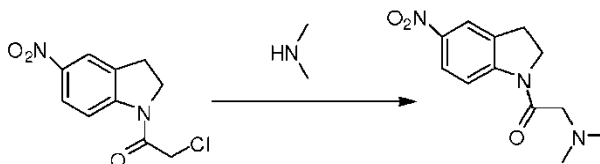
Fórmula: $C_{32}H_{33}N_5O_4$; PM: 552; Espectro de masas (m/e): 552,3 (M+1)

10 1H RMN (400M, DMSO- d_6 , δ_{ppm}): 12,16 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(dimetilamino)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 2) y su hidrocloreto

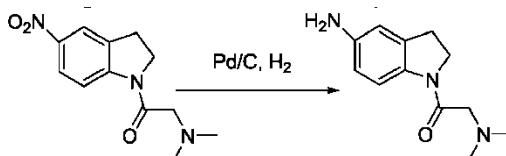


15 (1) Preparación de 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-nitroindolina



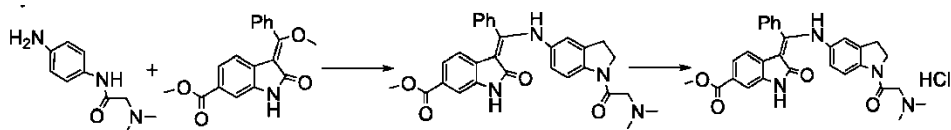
20 Se añadieron respectivamente 1-(2-cloroacetil)-5-nitroindolina (22 g, 92 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (22 g, 276 mmol), y carbonato de potasio (32,5 g, 276 mmol) a tolueno (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante una noche. El disolvente se separó mediante concentración. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (metanol/cloruro de metileno = 0-1/10) para producir 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-nitroindolina en forma de un sólido blanco (11,5 g) con un rendimiento de 50%.

(2) Preparación de 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-aminoindolina



25 Se añadieron 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-nitroindolina (5 g, 16,4 mmol) y Pd/C (1 g) a metanol (200 ml). Se introdujo gas hidrógeno en el sistema de reacción durante una noche. Después de completarse la reacción, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria para producir 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-aminoindolina en forma de un sólido blanco (5 g, 99%).

(3) Preparación de (Z)-3-((1-(2-(dimetilamino)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo y su hidrocloreto



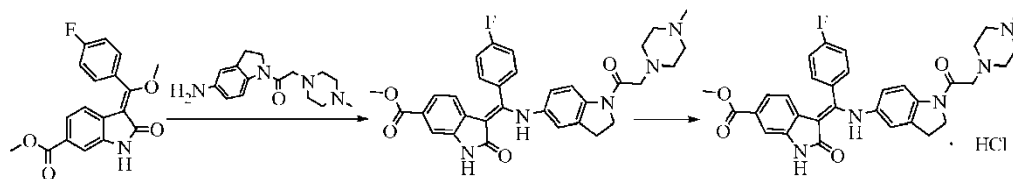
- 5 Se añadieron 1-(2-(dimetilamino)acetil)-5-aminoindolina (0,082 g, 0,3 mmol) y (E)-3-(metoxi (fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (0,086 g, 0,28 mmol) a MeOH (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se mantuvo durante 7 horas. Después de haber enfriado de forma natural, la mezcla se filtró con succión. El filtrado se secó para producir un sólido amarillo (61 mg) con un rendimiento de 35,4%.

Se añadió metanol (10 ml) a ácido clorhídrico concentrado (1 ml). El producto en bruto anterior se añadió a la solución resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró con succión. El filtrado se secó a vacío para producir hidrocloreto de (Z)-3-((1-(2-(dimetilamino)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (68 mg) en forma de un sólido amarillo.

- 10 Fórmula: $C_{29}H_{28}N_4O_4$; PM: 496,2; Espectro de masas (m/e): 497,3 (M+1)

1H RMN (400 MHz; hidrocloreto, DMSO- d^6 , δ ppm): 12,16 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,77 (br. s., 1H), 7,79 (d, J = 8,8 1H), 7,56 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,81 (d, J = 8,4, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,83 (m, 6H).

- 15 Ejemplo 3: Preparación de (Z)-3-((4-fluorofenil)(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)indol-5-ilamino)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 3) y su hidrocloreto

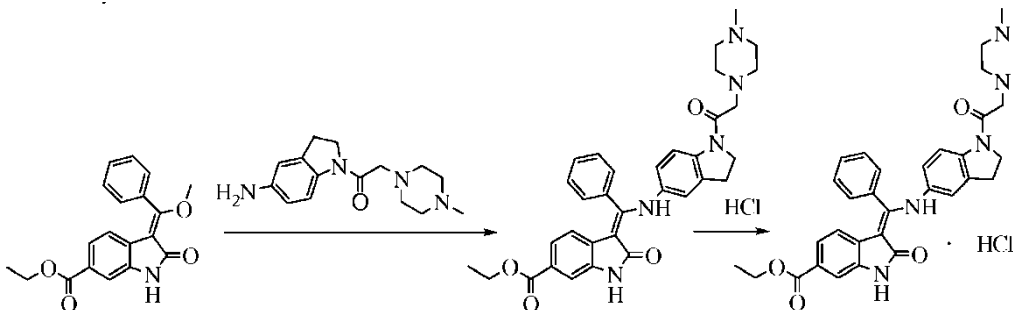


El método de preparación fue igual al de los Ejemplos 1 y 2 y el rendimiento fue 24%.

Fórmula: $C_{32}H_{32}FN_5O_4$; Espectro de masas (m/e): 569,8 (M+1)

- 20 1H RMN (hidrocloreto, DMSO- d^6 , 400 MHz, δ ppm): 12,10 (s, 1H), 11,5 (s ancho, 1H), 10,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,39-4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,25-3,27 (m, 10H), 3,04 (t, 2H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de etilo (Compuesto 4) y su hidrocloreto



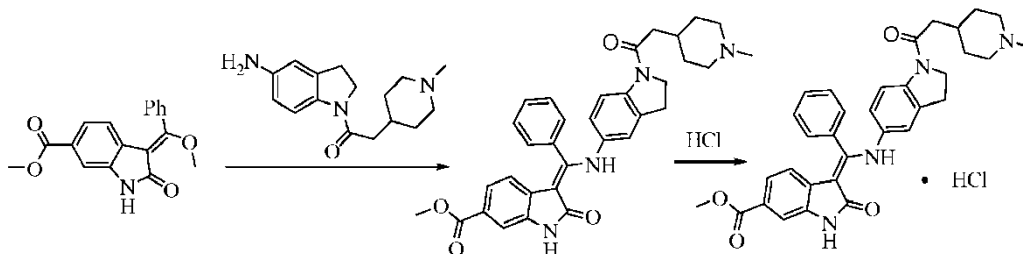
- 25 El método de preparación fue igual al de los Ejemplos 1 y 2, y el rendimiento fue 7%.

Fórmula: $C_{33}H_{35}N_5O_4$; Espectro de masas (m/e): 565,8 (M+1)

1H RMN (hidrocloreto, DMSO- d^6 , 400 MHz, δ ppm): 1,25 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,45 (m, 8H), 4,01 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 5,80 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,77 (d, 1H),

10,94 (s, 1H), 11,5 (s ancho, 1H), 12,13 (s, 1H).

Ejemplo 5: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(1-metilpiperidino-4-il)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 5) y su hidrocloreto

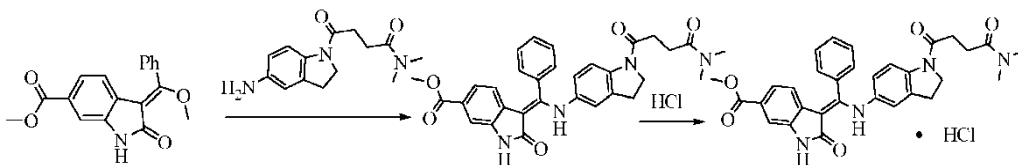


5 El método de preparación fue igual al de los Ejemplos 1 y 2, y el rendimiento fue 21,7%.

Fórmula: $C_{33}H_{34}N_4O_4$; Espectro de masas (m/e): 551,3 (M+1)

1H RMN (hidrocloreto, DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm): 12,14 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,2 (m ancho, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51-7,66 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 4H), 2,67-2,71 (m, 4H), 2,34 (d, 2H), 1,84-2,01 (m, 4H), 1,44-1,51 (m, 2H).

10 Ejemplo 6: Preparación de (Z)-3-((1-(4-(dimetilamino)-4-oxobutanoil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 6) y su hidrocloreto

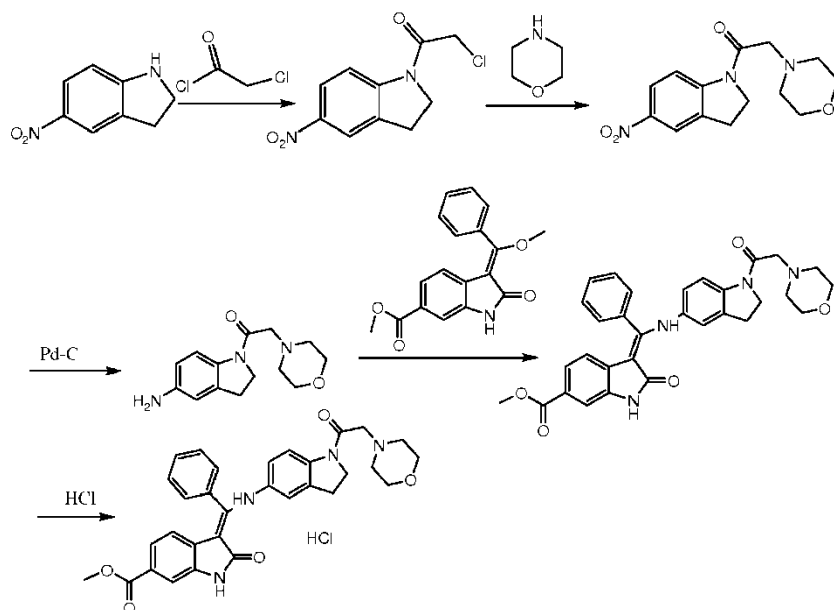


El método de preparación fue igual al de los Ejemplos 1 y 2, y el rendimiento fue 64%.

Fórmula: $C_{31}H_{30}N_4O_5$; Espectro de masas (m/e): 539,3 (M+1)

15 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm): 12,15 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,97 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (s, 4H).

Ejemplo 7: Preparación de (Z)-3-((1-(2-morfolinilacetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 7) y su hidrocloreto

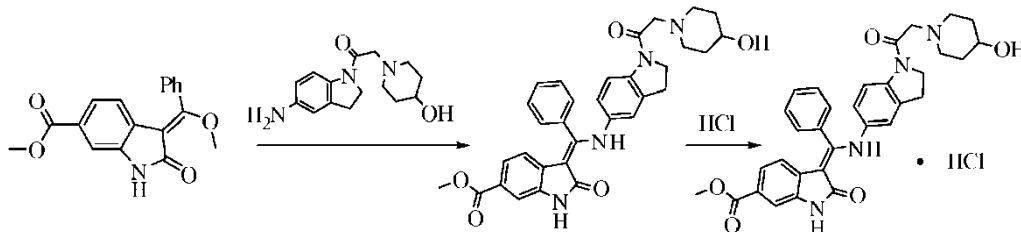


El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplos 1 y 2 con un rendimiento de 57,4%.

Fórmula: $C_{31}H_{30}N_4O_5$; Espectro de masas (m/e): 538,8 (M+1)

5 1H RMN (hidrocloruro, DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm): 3,15 (s, 2H), 3,20 (t, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,00 (t, 4H), 4,35 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 8: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(4-hidroxi-piperidinil)acetil)indol-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 8) y su hidrocloreuro

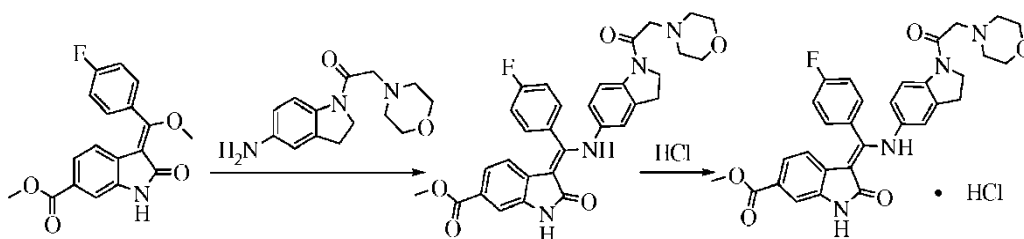


10 El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplos 1 y 2 con un rendimiento de 56%.

Fórmula: $C_{32}H_{32}N_4O_5$; Espectro de masas (m/e): 553,3 (M+1)

1H RMN (hidrocloruro, DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm): 1,72 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

15 Ejemplo 9: Preparación de (Z)-3-((4-fluorofenil)(1-(2-morfolinilacetil)indolin-5-ilamino)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 9) y su hidrocloreuro

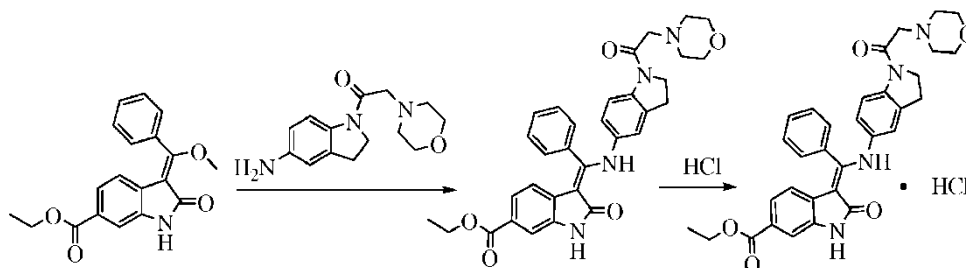


5 Se disolvieron (Z)-3-((4-fluorofenil)(metoxi)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,53 mmol), hidróxido de potasio (43 mg, 0,76 mmol) y 1-(5-aminoindolin-1-il)-2-morfolinoetanona (400 mg, 1,53 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a separación de preparación para obtener un producto (100 mg) con un rendimiento de 12%.

Fórmula: $C_{31}H_{29}FN_4O_5$; PM: 556; Espectro de masas (m/e): 556,5 (M+1).

10 1H RMN (400 MHz, hidroclicloruro, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,10 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 10,45 (s ancho, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,39 (t, 3H), 7,22 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93-4,02 (m, 5H), 3,76-3,83 (m, 5H), 3,15-3,19 (m, 3H), 3,07 (t, 2H).

Ejemplo 10: Preparación de (Z)-3-((1-(2-morfolinilacetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de etilo (Compuesto 10) y su hidroclicloruro

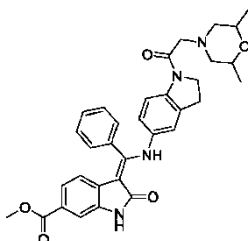


15 El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplo 1 y Ejemplo 2 con un rendimiento de 33%.

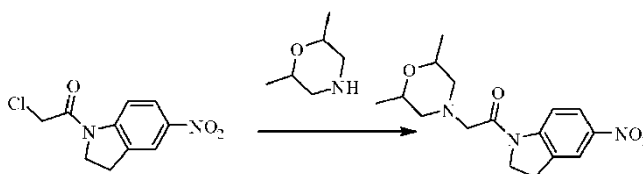
Fórmula: $C_{32}H_{32}N_4O_5$; PM: 552; Espectro de masas (m/e): 552,7 (M+1).

1H RMN (400 MHz, hidroclicloruro, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,11 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,25 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,17-4,23 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,76-3,79 (br, 6H), 3,14-3,19 (br, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,24 (t, 3H).

20 Ejemplo 11: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 11) y su hidroclicloruro

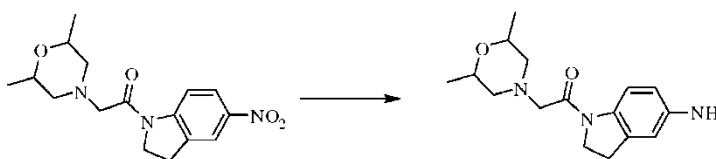


(1) Preparación de 2-(2,6-dimetilmorfolino)-1-(5-nitroindolin-1-il)etanona



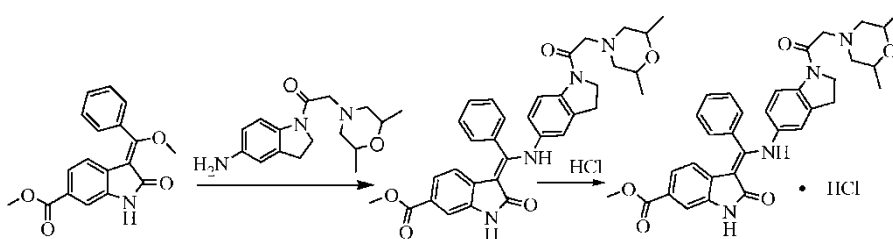
5 Se disolvieron 2-cloro-N-metil-N-(4-nitrofenil)acetamida (1,0 g, 4,2 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto de reacción se lavó con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó, se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

(2) Preparación de 1-(5-aminoindolin-1-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)etanona



10 El producto en bruto anterior 2-(2,6-dimetilmorfolino)-1-(5-nitroindolin-1-il)etanona se disolvió en metanol (50 ml). Se añadió Pd/C (200 mg, 10%). La mezcla resultante se sometió a una reducción de hidrogenación durante 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

(3) Preparación de (Z)-3-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo y su hidrocloreto

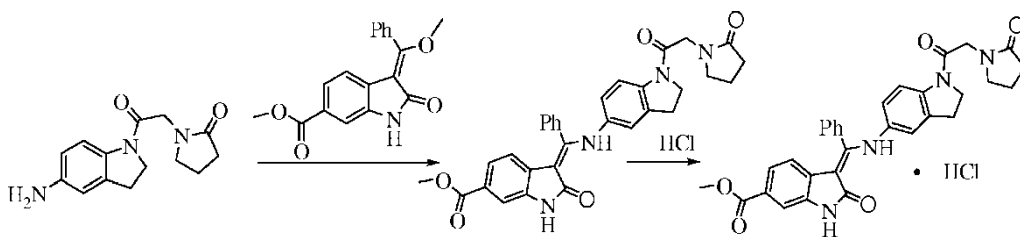


15 Se disolvieron (Z)-3-((4-fluorofenil)(metoxi)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,2 mmol), hidróxido de potasio (57 mg, 1 mmol) y el producto de la etapa previa, 1-(5-aminoindolin-1-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)etanona en metanol (50 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla enfriada. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica resultante se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice
20 (cloruro de metileno:metanol = 100:1) para obtener un producto. El producto resultante se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). A la solución resultante se añadió ácido clorhídrico (1 ml, 2 N). Después de concentrar, se obtuvo el hidrocloreto diana (130 mg) con un rendimiento de 7,2%.

Fórmula: C₃₃H₃₄N₄O₅; PM: 566; Espectro de masas (m/e): 567,1 (M+H)⁺.

25 ¹HRMN (400 MHz, DMSO, hidrocloreto, δppm): 12,13 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,76 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,74 (d, 2H), 1,09 (d, 6H).

Ejemplo 12: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(2-pirrolidón-1-il)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 12) y su hidrocloreto



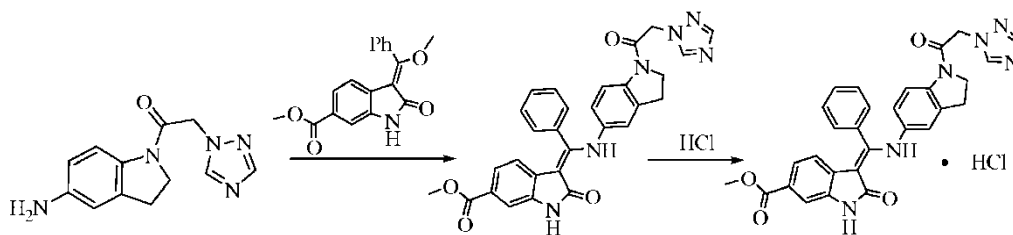
El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplo 11 con un rendimiento de 43%.

Fórmula: $C_{31}H_{28}N_4O_5$; PM: 536; Espectro de masas (m/e): 537 (M+1).

- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,15 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 13: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 13) y su hidrocloreuro

10



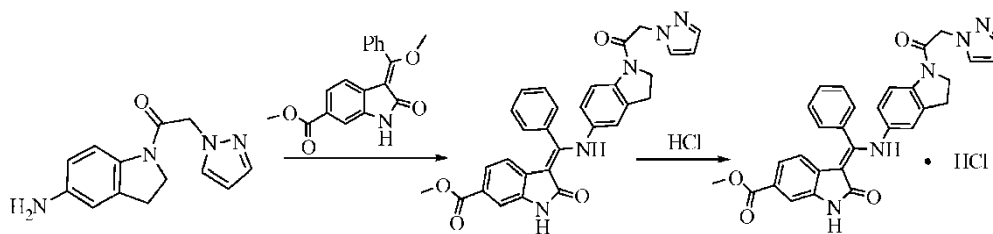
El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplo 11 con un rendimiento de 8%.

Fórmula: $C_{29}H_{24}N_6O_4$; PM: 520; Espectro de masas (m/e): 521 (M+1).

- 15 1H RMN (400 MHz, hidrocloreuro, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,17 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,92 (t, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,96 (t, 2H)(no se muestran todos los hidrógenos activos).

Ejemplo 14: Preparación de (Z)-3-((1-(2-(1H-pirazol-1-il)acetil)indolin-5-ilamino)(fenil)metileno)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (Compuesto 14) y su hidrocloreuro

20



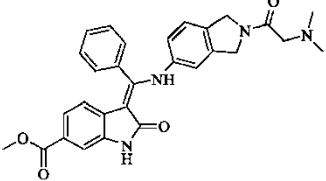
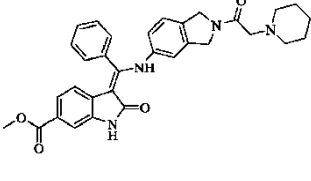
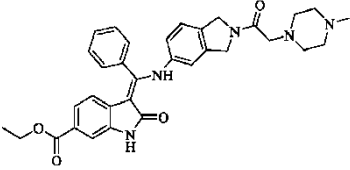
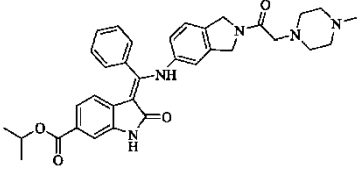
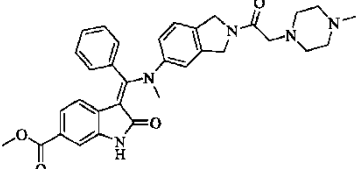
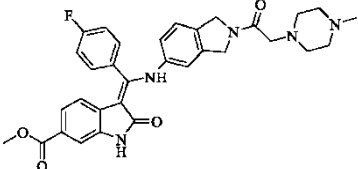
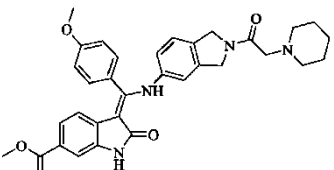
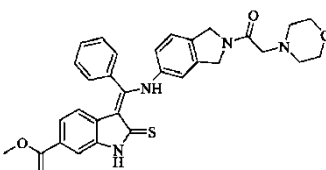
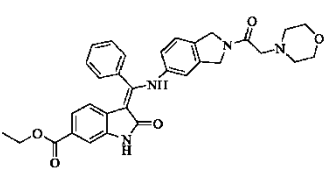
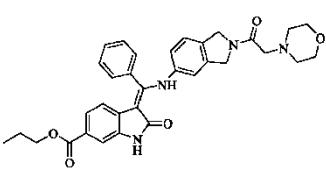
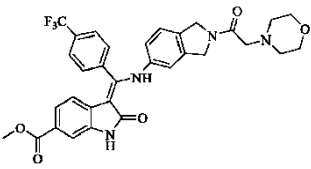
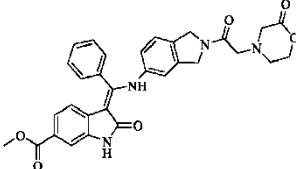
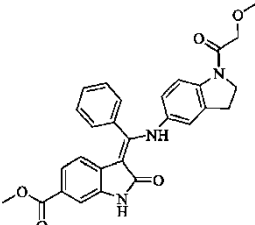
El compuesto del título se sintetizó con referencia a los Ejemplo 11 con un rendimiento de 65%.

Fórmula: $C_{30}H_{25}N_5O_4$; PM: 519; Espectro de masas (m/e): 520 (M+1).

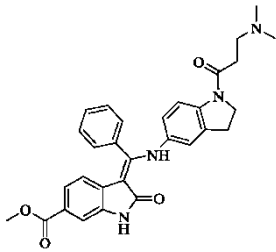
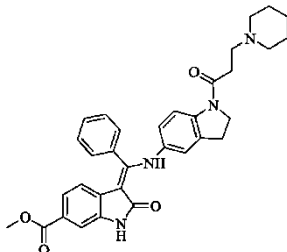
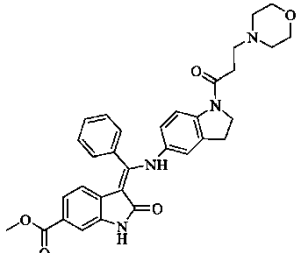
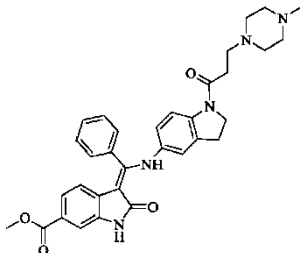
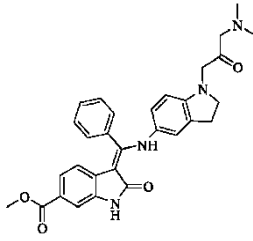
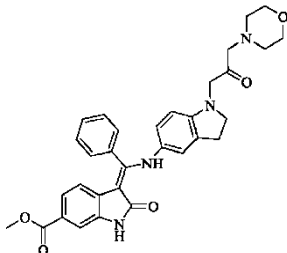
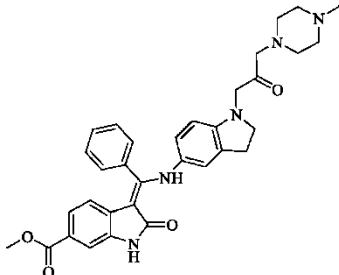
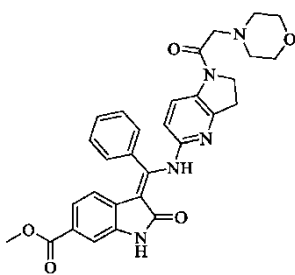
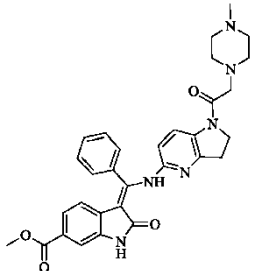
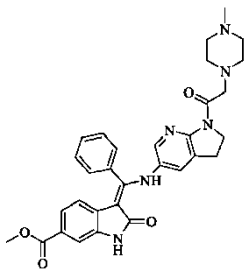
- 25 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,09 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52-7,54 (m, 3H), 7,42 (d, 4H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (s, 3H),

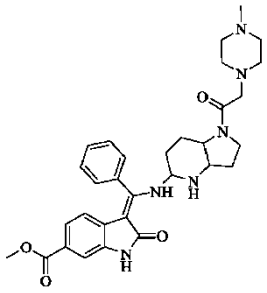
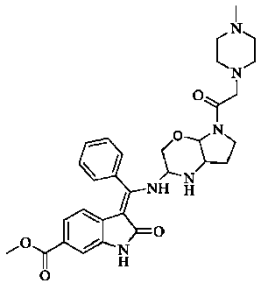
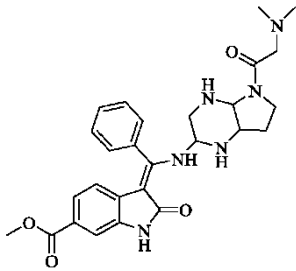
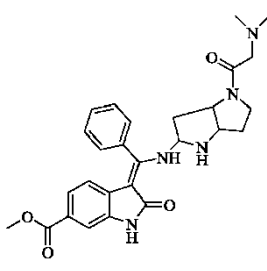
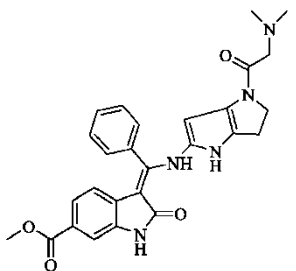
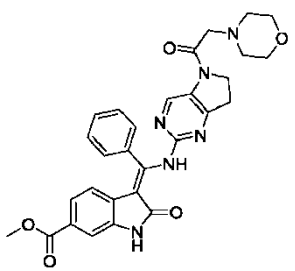
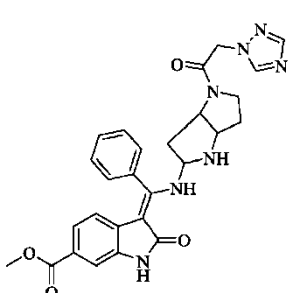
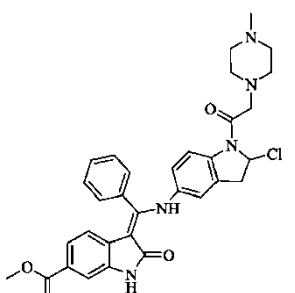
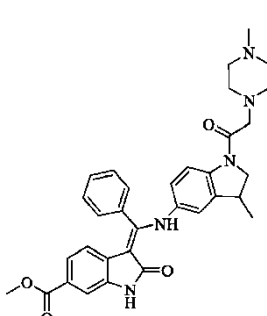
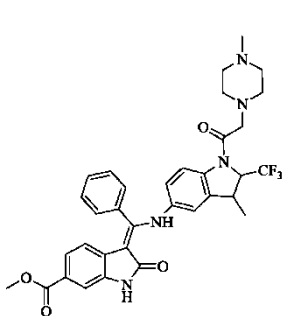
3,01 (t, 2H).

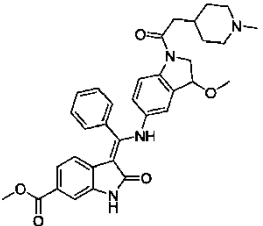
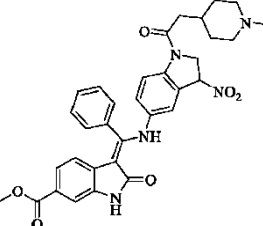
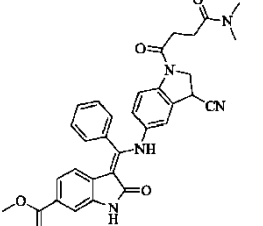
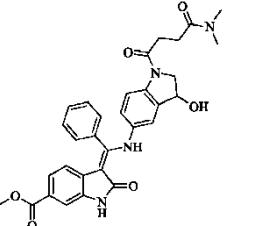
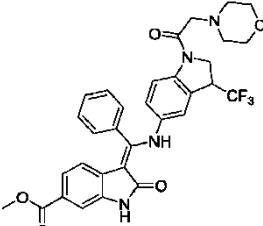
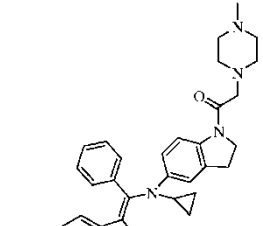
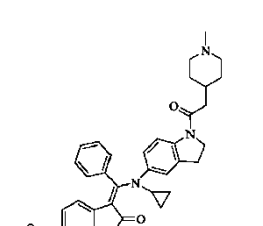
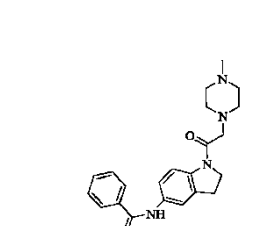
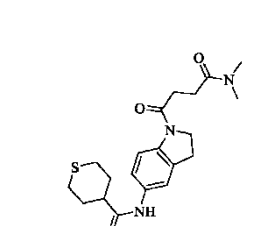
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

			
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

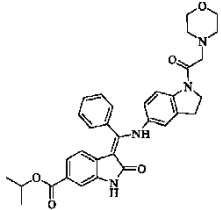
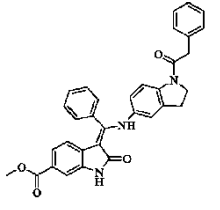
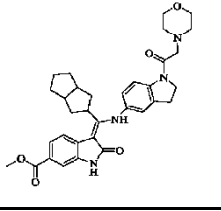
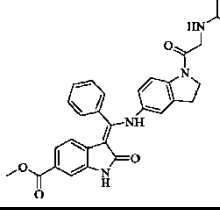
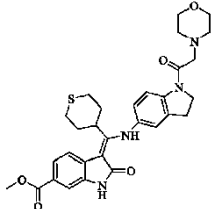
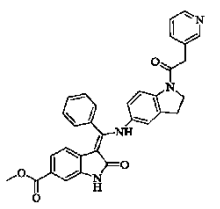
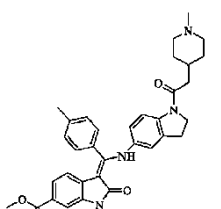
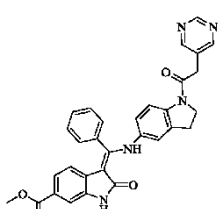
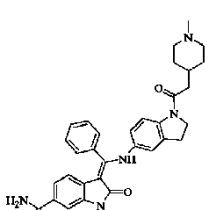
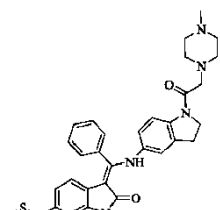
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

			
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

			
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

67		68	
69		70	
71			
15a		27a	
16a		28a	
17a		29a	

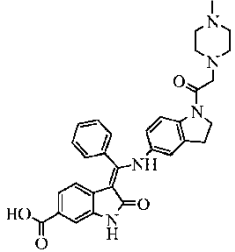
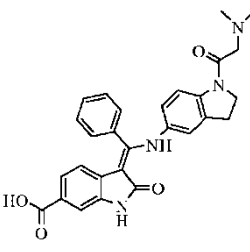
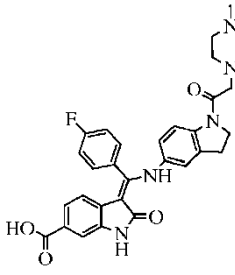
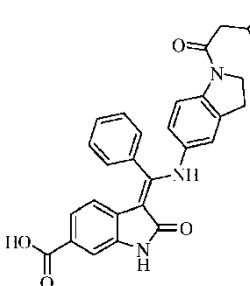
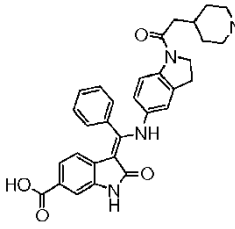
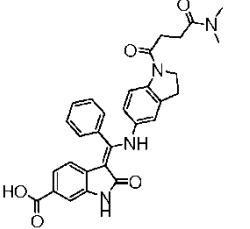
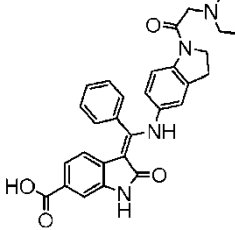
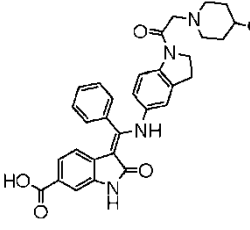
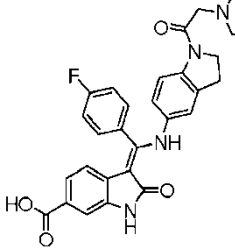
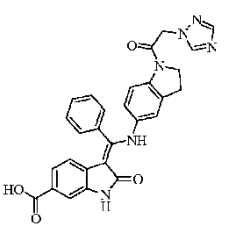
18a		30a	
19a		31a	
20a		32a	
21a		33a	
22a		34a	

			
23a		35a	
24a		36a	
25a		37a	
26a		38a	

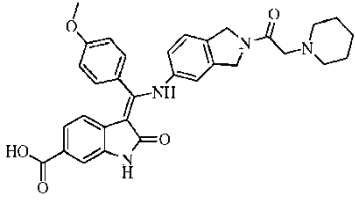
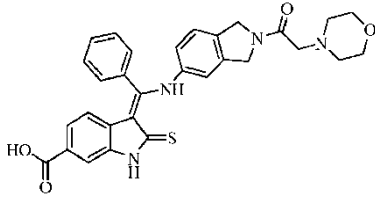
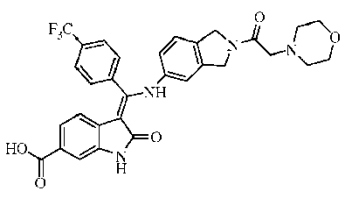
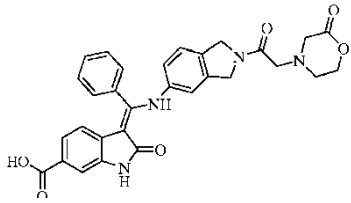
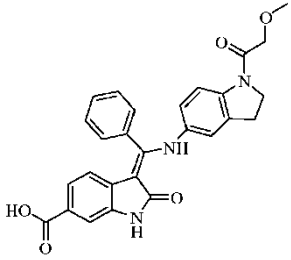
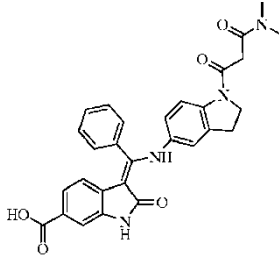
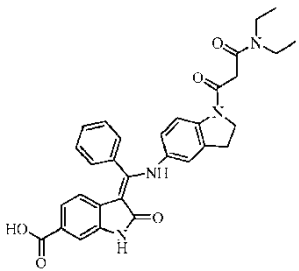
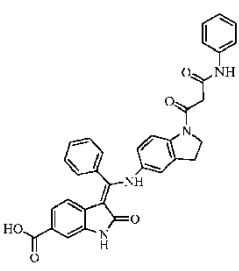
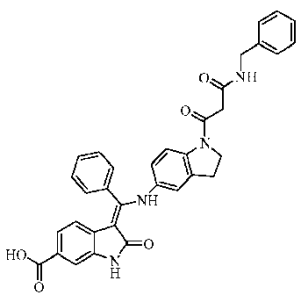
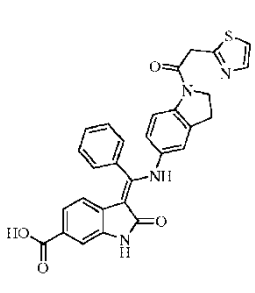
Hidrólisis de un éster en un ácido

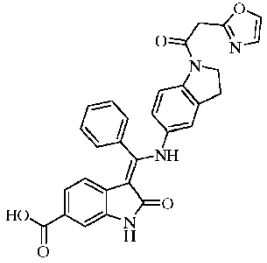
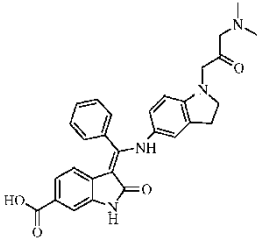
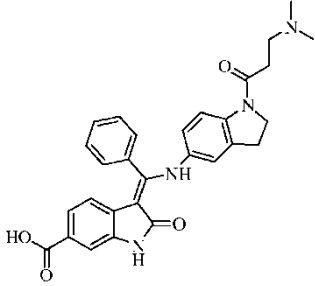
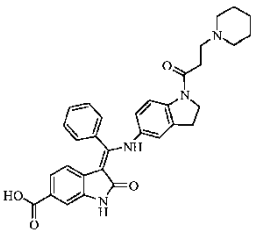
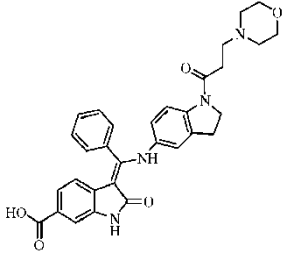
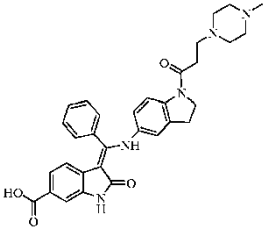
Los compuestos preparados como en lo que antecede se hidrolizaron en sus correspondientes ácidos libres mediante métodos convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden disolver en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, TF, dioxano y similares); seguidamente se añade una solución acuosa de base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio); la reacción se agita hasta completar la reacción; la mezcla resultante se concentra, se lava con agua, se ajusta la acidez con ácido clorhídrico y se filtra y el filtrado se lava con agua y se seca para producir los siguientes ácidos:

5

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1b		2b	
3b		4b	
5b		6b	
7b		8b	
9b		10b	

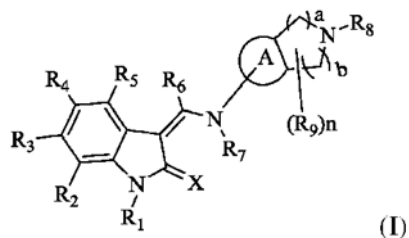
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
11b		12b	
13b		14b	
15b		16b	
17b		18b	
19b		20b	
21b		22b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
23b		24b	
25b		26b	
27b		28b	
29b		30b	
31b		32b	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
			
33b		34b	
35b		36b	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo:



5 en la que X representa O o S;

R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H

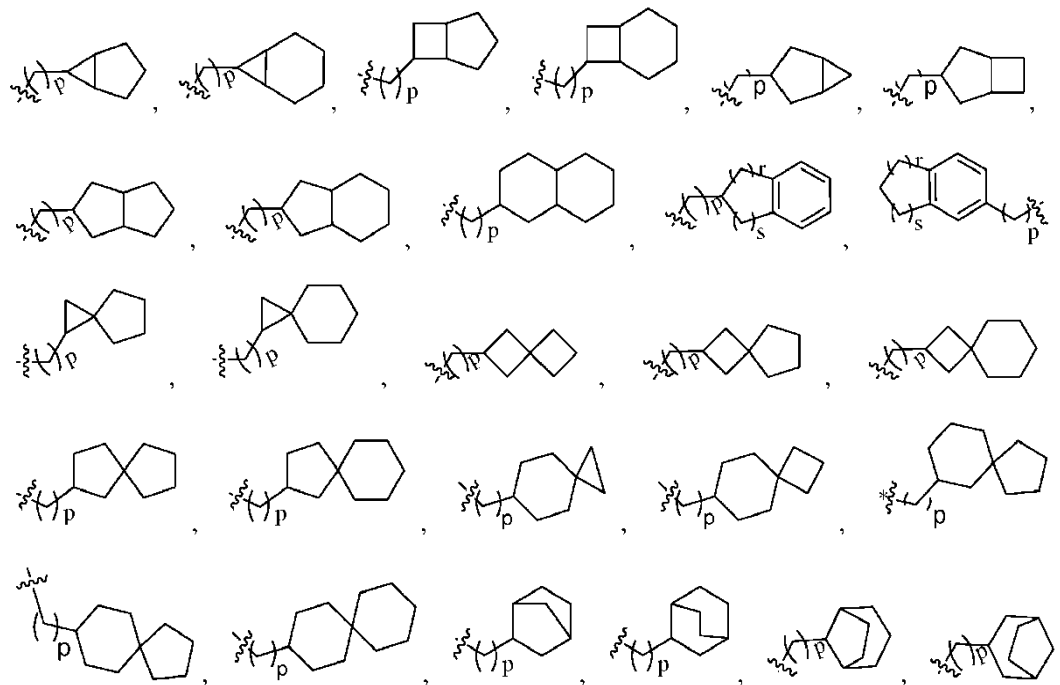
R₃ representa carboxilo o alquil C₁₋₃-OC(O)-, cicloalquil monocíclico de 3-8 miembros-OC(O)-, carbamoilo o bencil-OC(O)-, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₁,

10 Q₁ representa halógeno, hidroxilo, amino, fenilo, cicloalquilo de 3-6 miembros, alquiloxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ o di(alquil C₁₋₃)amino;

R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂:

(1) alquilo C₁₋₃, cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros, arilo, el átomo de carbono en el cicloalquilo y el arilo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

15 (2)



y el átomo de carbono en el anillo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

p representa 0, 1, 2 o 3,

r representa 0, 1 o 2,

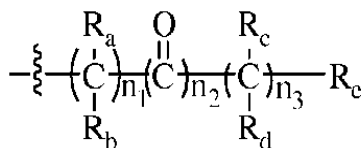
s representa 0, 1 o 2,

- 5 Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxilalquiloxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbamoilo, di(alquilo C₁₋₃)carbamoilo, alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquilo C₁₋₃)alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, N-(alquilo C₁₋₃)alquil C₁₋₃-sulfonilamino o fenilalquil C₁₋₃-sulfonilamino;

R₇ representa H o alquilo C₁₋₃, cicloalquilo monocíclico de 3-6 miembros o heterociclilo monocíclico de 3-8 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃;

- 10 el anillo A representa fenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

R₈ representa la fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

en la cual,

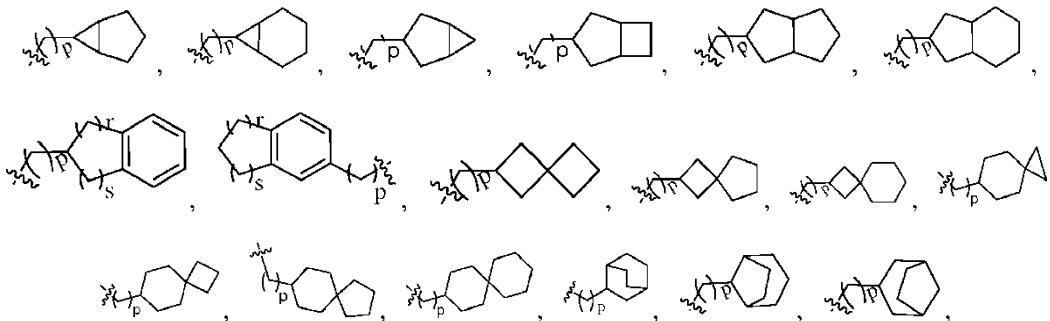
- 15 R_a, R_b, R_c y R_d representan cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino o alquilamino C₁₋₃,
R_e representa H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, fenilamino, N-(alquilo C₁₋₃)fenilamino, bencilamino, N-(alquilo C₁₋₃)bencilamino, fenilo o heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros,
el átomo de carbono en el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre S(O)_m y C(O),
- 20 el alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros pueden estar sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₃,
Q₃ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo o alquilo C₁₋₃;
R₉ representa H, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo o alquiloxi C₁₋₃;
a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;
- 25 n representa 0, 1 o 2, cuando n es 2, los sustituyentes representados por R₉ pueden ser iguales o diferentes;
n₁ representa 0, 1 o 2 ;
n₂ representa 0 o 1;
n₃ representa 0, 1 o 2;
m representa 1 o 2.
- 30 2. El compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo:
en el que X representa O;
R₁ representa H;
R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;
- 35 R₃ representa alquil C₁₋₃-OC(O)- o carbamoilo, que está sin sustituir o sustituido con 1-2 grupos representados por Q₁,
Q₁ representa halógeno, hidroxilo, amino, alquiloxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃ o di(alquilo C₁₋₃)amino;

R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂;

(1) cicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, o fenilo, el átomo de carbono en el fenilo y el cicloalquilo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₃); O, S(O)_m y C(O),

(2)

5



10

y el átomo de carbono en el anillo puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre NH, N(alquilo C₁₋₃), O, S(O)_m y C(O),

p representa 0, 1, 2 o 3,

15 r representa 1,

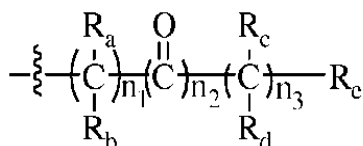
s representa 1,

Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

R₇ represente H o un cicloalquilo monocíclico de 3-5 miembros;

20 el anillo A representa fenilo o piridilo;

R₈ representa la fórmula (IIa)



fórmula (IIa)

25 en la cual

R_a, R_b, R_c y R_d representan cada uno independientemente H, metilo o etilo,

R_e representa H, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, fenilamino, N-(alquil C₁₋₃)fenilamino, bencilamino, N(alquil C₁₋₃)bencilamino, fenilo o heterociclilo de 5-7 miembros,

30 el átomo de carbono en el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre S(O)_m y C(O),

el alquilo C₁₋₃ y el heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros puede estar sustituido con 1-3 grupos representados por Q₃,

Q₃ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo o metilo;

R₉ representa H, halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino o metilo;

a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n representa 0 o 1;

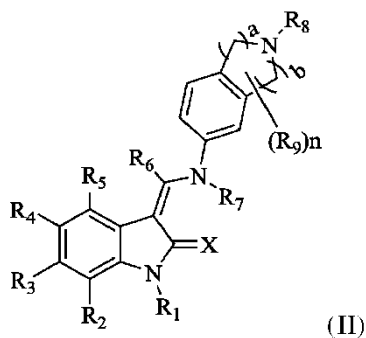
n₁ representa 0 o 1;

n₂ representa 1;

5 n₃ representa 0, 1 o 2;

m representa 1 o 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo, en que el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula general (II) siguiente:



10

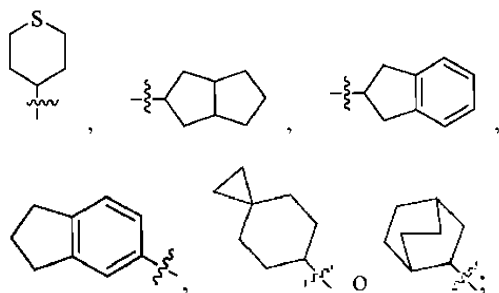
X representa O;

R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H,

15 R₃ representa CH₃OC(O)-, CH₃CH₂OC(O)-, (CH₃)₂CHOC(O)-;

R₆ representa los siguientes grupos, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₂:
 fenilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano,

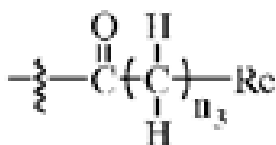


20

Q₂ representa halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, nitro, trifluorometilo, metilo, metoxi o metoximetilo;

R₇ representa H o ciclopropilo;

25 R₈ representa la fórmula (IIb)



fórmula (IIb)

5 en la que R_e representa alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, di(alquilo C₁₋₃)amino, di(alquilo C₁₋₃)carbamoilo, fenilamino, bencilamino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

dichos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1-3 grupos representados por Q₃,

Q₃ representa halógeno, hidroxilo, amino, trifluorometilo o metilo;

R₉ representa H;

10 a y b representan cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n representa 0;

n₃ representa 1 o 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuterio o un estereoisómero del mismo,

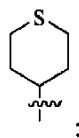
15 en que X representa O;

R₁ representa H;

R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;

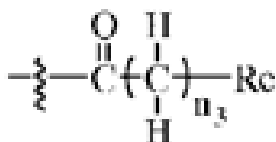
R₃ representa CH₃OC(O)- o CH₃CH₂OC(O)-;

20 R₆ representa los grupos siguientes, que están sin sustituir o sustituidos con 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, trifluorometilo y metoxi: fenilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo o



R₇ representa H o ciclopropilo;

R₈ representa fórmula (IIb)



25

fórmula (IIb)

en la que R_e representa dimetilamino, dimetilcarbamoilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo,

dichos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo pueden estar sustituidos con 1-2 grupos seleccionados entre Q₃,

Q₃ representa hidroxilo, trifluorometilo o metilo;

R₉ representa H;

5 a representa 0;

b representa 2;

n representa 0;

n₃ representa 1 o 2.

10 5. El compuesto de la reivindicación 4, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo,

en que X representa O;

R₁ representa H;

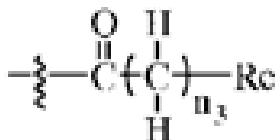
R₂, R₄ y R₅ representan cada uno independientemente H;

R₃ representa CH₃OC(O)- o CH₃CH₂OC(O)-;

15 R₆ representa fenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, o 4-metoxifenilo;

R₇ representa H;

R₈ representa fórmula (IIb)



20 fórmula (IIb)

en la que R_e representa dimetilamino, dimetilcarbamoilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, N-metilpiperazinilo, morfolinilo o 3,5-dimetilmorfolinilo;

R₉ representa H;

a representa 0;

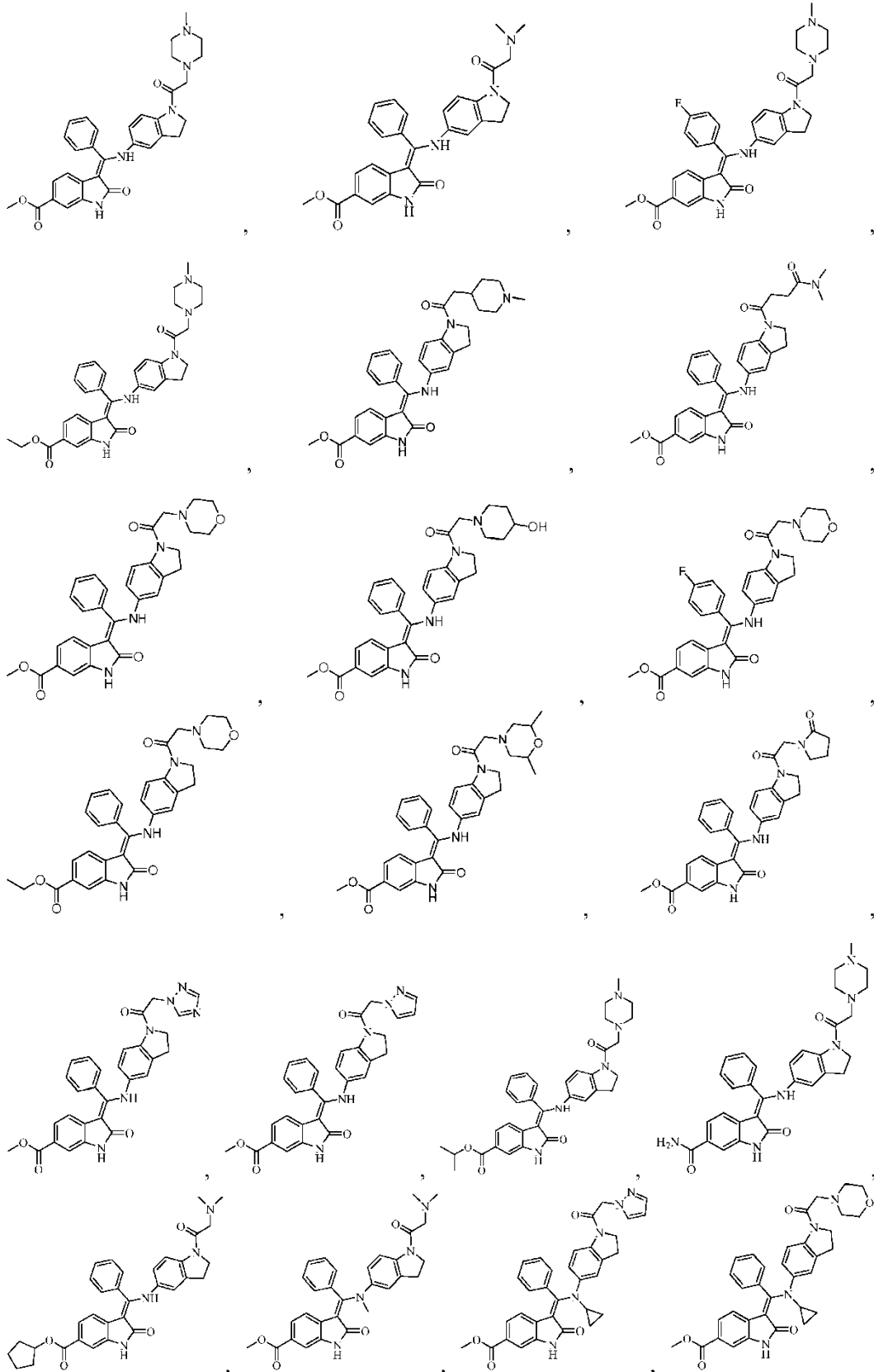
25 b representa 2;

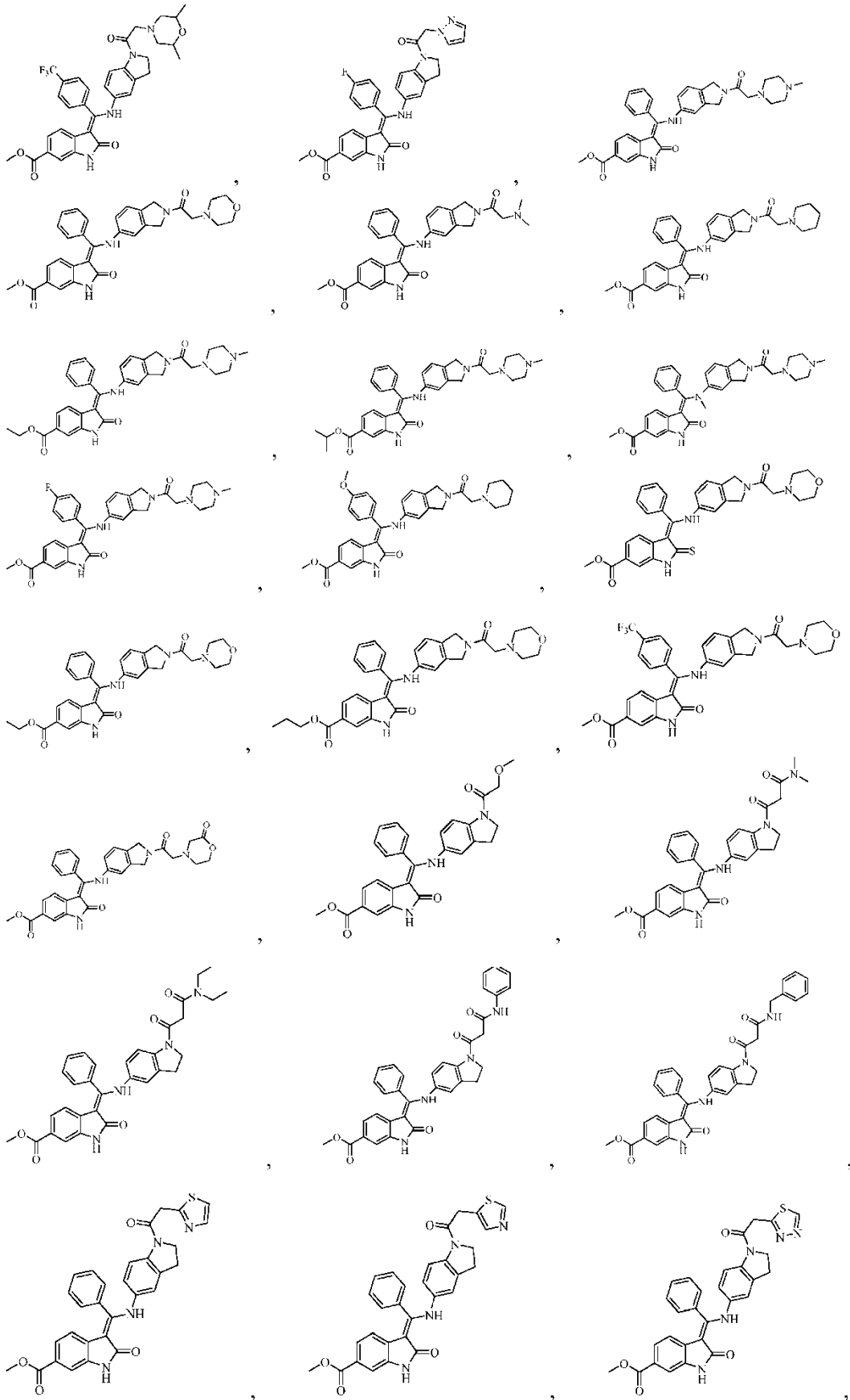
n representa 0;

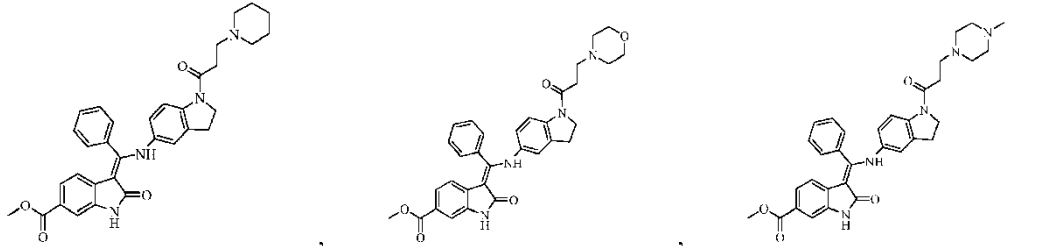
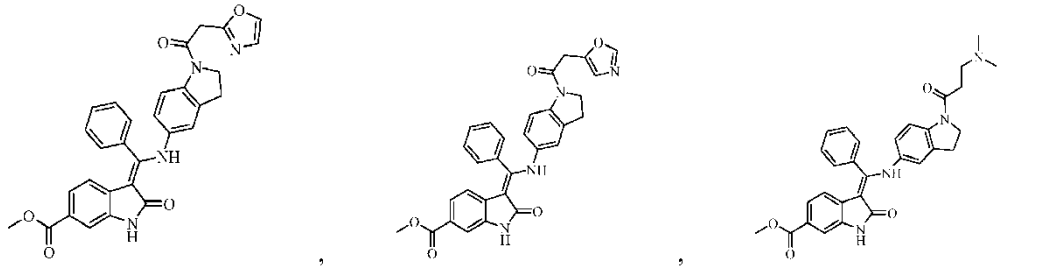
n₃ representa 1 o 2.

6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo según la reivindicación 1, en que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

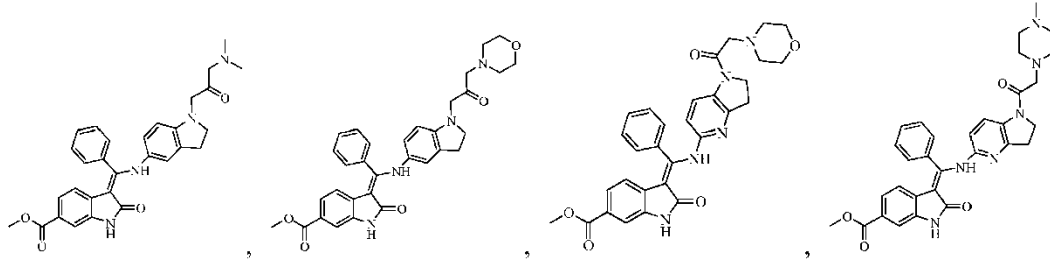
30



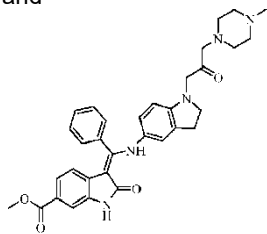




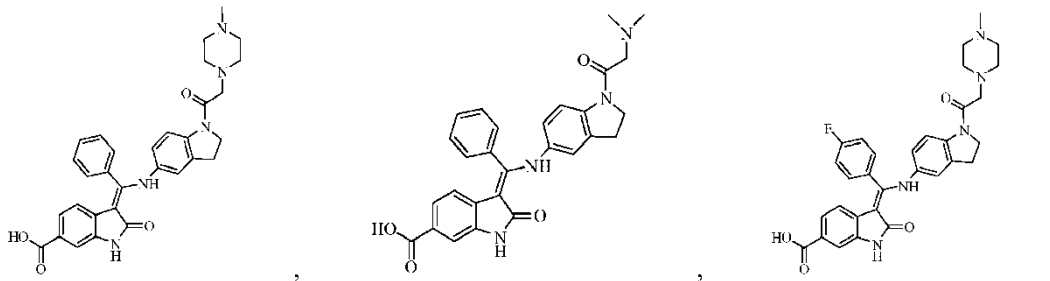
5

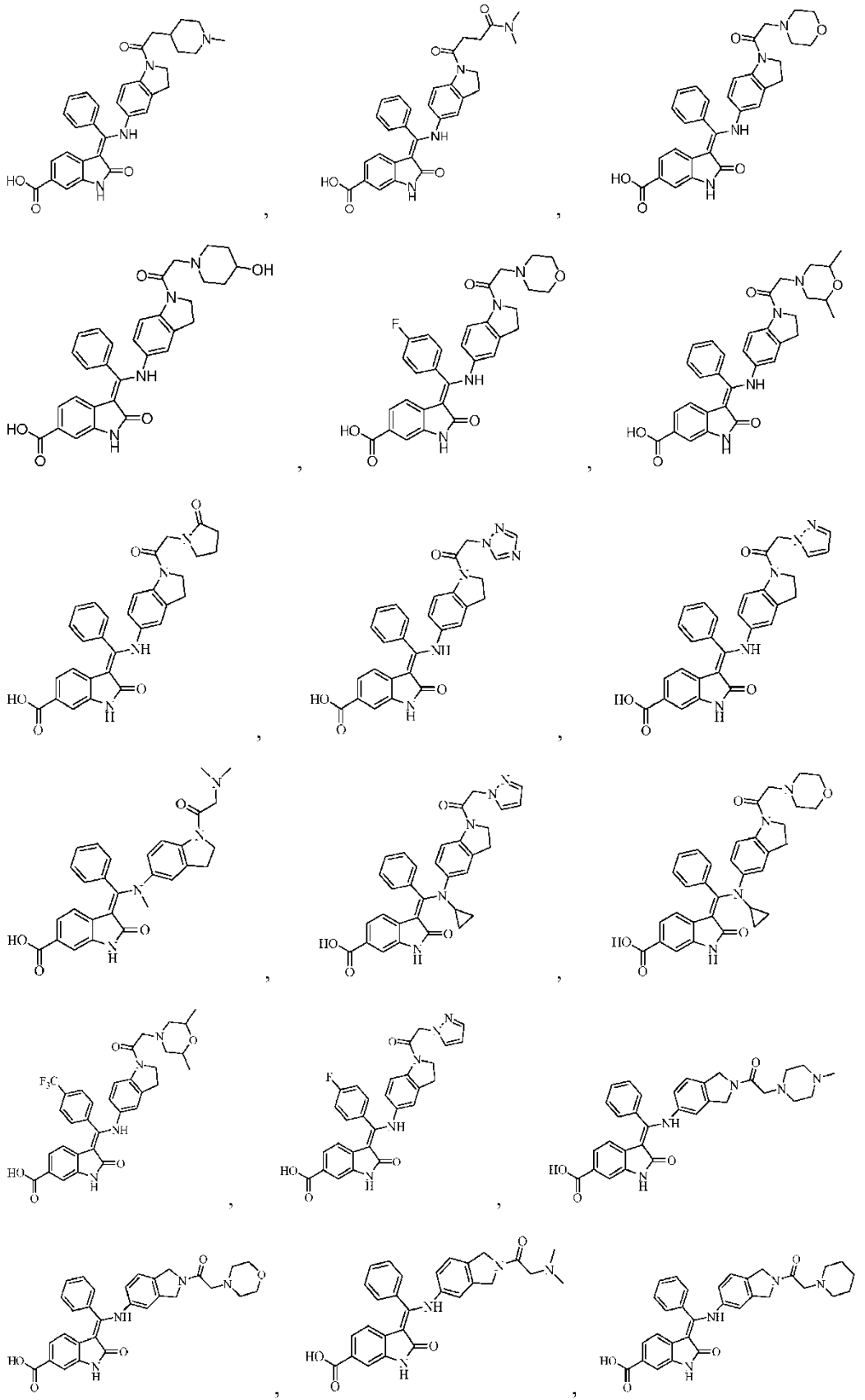


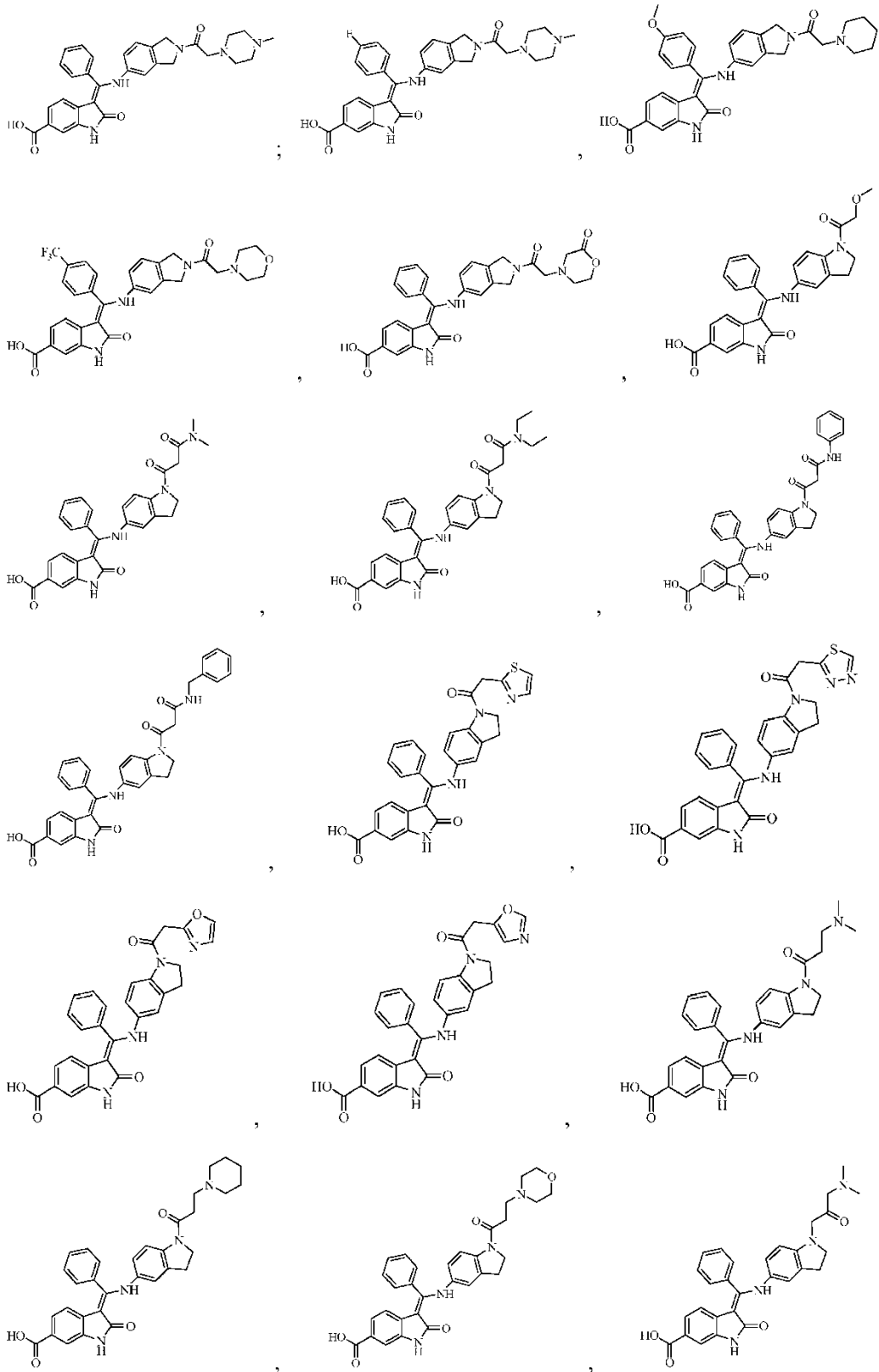
and

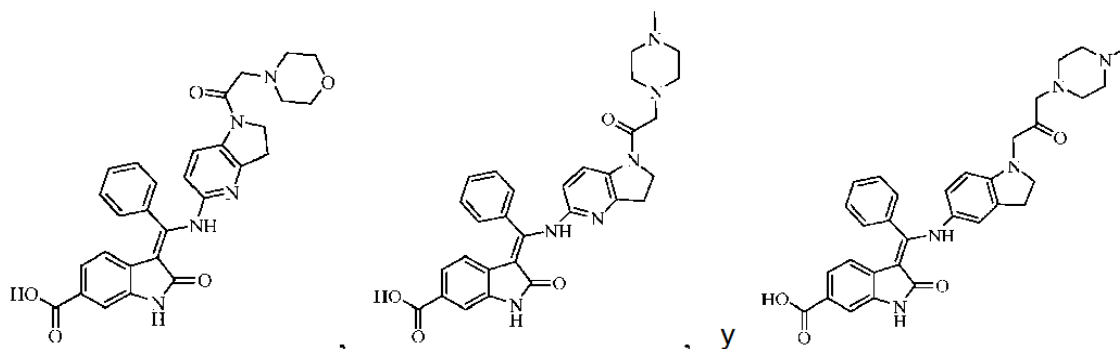


10 7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuterado o un estereoisómero del mismo según la reivindicación 1, en que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

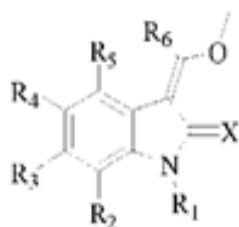




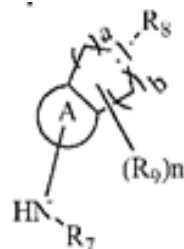




8. Un método para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o estereoisómero del mismo, en que dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) para producir el compuesto representado por la fórmula (I),



fórmula (III)



fórmula (IV)

en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, anillo A, n, a y b son como se definen en la reivindicación 1.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o estereoisómero del mismo, en que dicha sal se selecciona entre el grupo que consiste en hidrocloreto, sulfato, esilato, mesilato, maleato, tosilato, bencenosulfonato u oxalato.

10. Una composición farmacéutica, en que dicha composición farmacéutica contiene el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o estereoisómero del mismo, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en que la composición farmacéutica contiene adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado entre un agente antineoplásico y un agente inmunosupresor, en que el segundo agente terapéutico se selecciona entre antimetabolitos que incluyen capecitabina, gencitabina; inhibidores de factores de crecimiento que incluyen gefitinib, lapatinib, pazopanib imatinib; anticuerpos que incluyen herceptina, bevacizumab; inhibidores mitóticos que incluyen paclitaxel, vinorelbina, docetaxel, doxorubicina; hormonas antineoplásicas que incluyen letrozol, tamoxifeno, fulverstrat; agentes de alquilación que incluyen ciclofosfamida, carmustina; platinos metálicos que incluyen carboplatino, cisplatino, oxaliplatino; inhibidores de topoisomerasa que incluyen topotecan; agentes inmunosupresores que incluyen everolimus, agentes anticolinérgicos, miméticos de β-colina, esteroides, inhibidores de PDE-IV, inhibidores de p38 MAP quinasa, antagonistas de NK₁, antagonistas de LTD₄, inhibidores de EGFR y antagonistas de endotelina.

12. Una formulación farmacéutica, en que dicha formulación farmacéutica comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o un estereoisómero del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en que dicha formulación farmacéutica está en cualquier dosificación farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, un deuteruro o estereoisómero del mismo para ser usado en la prevención o tratamiento de la enfermedad de degeneración fibrosa, tratamiento de la enfermedad de proliferación excesiva, inhibición de la angiogénesis y/o reducción de la permeabilidad vascular, en que la enfermedad de degeneración fibrosa comprende: degeneración y remodelación fibrosa de tejido pulmonar en enfermedad pulmonar de obstrucción crónica, degeneración y remodelación fibrosa de

- tejido pulmonar en bronquitis crónica, degeneración y remodelación fibrosa de tejido pulmonar en enfisema, degeneración fibrosa pulmonar así como enfermedad pulmonar con componentes de fibrosis, degeneración y remodelación fibrosa en asma, degeneración fibrosa en artritis reumatoide, cirrosis hepática inducida por virus, degeneración fibrosa inducida por radiación, restenosis postanglipástica, glomerulonefritis crónica, degeneración fibrosa renal en un paciente administrado con ciclosporina y degeneración fibrosa renal inducida por hipertensión, enfermedad de la piel que tiene componentes de fibrosis y sobrecicatrización; en que dicha enfermedad de proliferación excesiva comprende cáncer y enfermedad no cancerígena, y el cáncer se selecciona entre: cerebroma; carcinoma pulmonar; carcinoma pulmonar de células no pequeñas; carcinoma de células escamosas; carcinoma de vejiga; carcinoma gástrico; carcinoma de ovarios; carcinoma peritoneal; carcinoma pancreático; carcinoma de mamas; carcinoma de cabeza y cuello; carcinoma uterocervical; carcinoma endometrial; carcinoma colorrectal; hepatoma; carcinoma renal; adenocarcinoma de esófago; carcinoma de células escamosas esofágicas; tumor sólido; linfoma que no es de Hodgkin; neuroplasma del sistema nervioso central, seleccionado entre glioma, glioblastoma multiforme, glioma sarcomatoso; carcinoma prostático o carcinoma de tiroides; enfermedad no carcinomatosa seleccionada entre hiperplasia de piel o próstata benigna.
- 5
- 10
- 15 14. Compuesto para ser usado según la reivindicación 13, en que la degeneración fibrosa pulmonar y la enfermedad pulmonar que tiene componentes de degeneración fibrosa comprende degeneración por fibrosis pulmonar idiopática; neumonía intersticial de células gigantes; sarcoidosis; degeneración fibrosa quística; síndrome de dificultad respiratoria; degeneración fibrosa pulmonar inducida por fármacos; granulomatosis; silicosis; asbestosis; esclerosis sistémica; cirrosis hepática inducida por virus, seleccionada entre cirrosis hepática inducida por hepatitis C;
- 20 enfermedad de la piel que tiene componentes de degeneración fibrosa, seleccionada entre escleroderma y lupus sistémico eritematoso.