

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 894**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2014 PCT/CN2014/084816**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15043342**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2014 E 14849219 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3050881**

54 Título: **La invención pertenece al campo de la biomedicina, en particular a una nueva clase de derivados de naftilurea y las aplicaciones médicas de los mismos**

30 Prioridad:

**29.09.2013 CN 201310455924**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.10.2019**

73 Titular/es:

**SUZHOU RAYMON PHARMACEUTICALS  
COMPANY, LTD. (100.0%)  
Unit 12, Building B6-2F, 218 Xinghu Street,  
Suzhou Industrial Park  
Suzhou, Jiangsu 215123, CN**

72 Inventor/es:

**HU, YINGJIAN;  
LUO, ZHIBIN;  
ZHANG, YANHONG;  
HAN, LI;  
WANG, YUN y  
LU, HONGFEI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 726 894 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

**Campo de la técnica**

La invención pertenece al campo de la biomedicina, en particular a una nueva clase de derivados de naftilurea y las aplicaciones médicas de los mismos

**5 Antecedentes de la invención**

La degeneración macular senil (DMS) es la causa principal de ceguera en las personas mayores de 50 años. La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera en los jóvenes y en las personas de mediana edad. Los modelos clínicos o de animales demostraron que el VEGF/KDR o el PDGF/PDGFR- $\beta$  estaba anómalamente elevado en los tejidos enfermos. La intensidad de la neovascularización patológica coroidea o retiniana presentaba una correlación positiva significativa con el nivel de expresión de VEGF/KDR en los tejidos enfermos. Los anticuerpos anti-VEGF o los inhibidores de tirosina cinasas pueden inhibir con eficacia la formación de vasos sanguíneos nuevos. Que la diana para el desarrollo de fármacos sea la inhibición de la fosforilación de los receptores con actividad tirosina cinasa KDR y PDGFR se ha convertido en la estrategia más nueva para el tratamiento de la neovascularización ocular. Los receptores VEGFR se expresan principalmente en las células del endotelio vascular y en las células tumorales. El receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (KDR) desempeña una función clave en la formación de vasos sanguíneos nuevos. Los receptores VEGFR se expresan principalmente en las células del endotelio vascular y en las células tumorales. El receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (KDR) sobre el que actúan los nuevos derivados de naftilurea desempeña una función clave en la formación de nuevos vasos sanguíneos. El receptor PDGFR se expresa principalmente en las células de la pared vascular. El receptor PDGFR- $\beta$  desempeña una función importante en el mantenimiento de la integridad de la pared de los vasos sanguíneos. Los factores de crecimiento VEGF o PDGF producen efectos biológicos por la fosforilación de su receptor con actividad cinasa. Lucentis no logra satisfacer las necesidades clínicas. El 60% de los pacientes con DMS húmeda siguen sin responder al tratamiento de Lucentis y necesitan una inyección intraocular una vez al mes, lo que da lugar a complicaciones oculares potencialmente graves. La eficacia de la monoterapia con anti-VEGF es escasa. El precio de Lucentis es muy elevado y un paciente necesita 12 inyecciones al año, con lo que desembolsa cada año 28 000 dólares estadounidenses (aproximadamente 180 000 yuan chinos). Así pues, el desarrollo de un fármaco fiable más barato y fácil de administrar se ha convertido en uno de los objetivos de las principales compañías farmacéuticas del planeta. También es uno de los huecos de aplicación médica que se desea rellenar.

Las investigaciones clínicas y científicas han demostrado por completo que las anomalías de KDR respecto a su expresión y a la transducción intracelular de su señal desempeñan una función importante en la formación patológica de nuevos vasos sanguíneos coroideos o retinianos. Después de la fijación de KDR a su ligando específico, el VEGF, el receptor con actividad tirosina cinasa se autofosforila e induce una serie de transducciones de señales intracelulares, lo que da lugar a la proliferación y la migración de las células del endotelio vascular y la angiogénesis. Por lo tanto, la inhibición de la fosforilación de KDR, el receptor con actividad tirosina cinasa, puede bloquear con eficacia la transducción de la señal intracelular anómala inducida por KDR y reducir la neovascularización coroidea y retiniana patológica, y con ello se impide la pérdida de visión grave ocasionada por hemorragias, deformidad cicatricial y fibrosis coroideas o retinianas inducidas por la neovascularización. Por ejemplo, el fármaco Lucentis o Macugen (ambos son anticuerpos contra el VEGF) autorizados hace poco por la FDA de los Estados Unidos se utiliza para el tratamiento de la degeneración macular senil. Además, los datos clínicos han demostrado que la inyección intraocular de Lucentis o Macugen puede impedir con eficacia que la vista de los pacientes con degeneración macular senil siga desvaneciéndose al inhibir la transducción de señales intracelulares anómalas inducida por la expresión de VEGF/KDR. Además, el PDGFR también participa en la formación de vasos sanguíneos nuevos e inhibe la fosforilación de PDGFR, el receptor con actividad tirosina cinasa, que puede causar la autoapoptosis de las células periteliales de la neovascularización patológica coroidea o retiniana que da lugar a cambios degenerativos y a atrofiaciones de nuevos vasos patológicos, de tal manera que se mejora la visión con eficacia. Por lo tanto, el diseño de fármacos que actúen selectivamente sobre el control de las anomalías de expresión y transducción de señales de VEGF/KDR y/o PDGF/PDGFR se ha convertido en la nueva estrategia para el tratamiento de la degeneración macular senil y la retinopatía diabética.

Además, la aparición, el desarrollo y la metástasis de muchos tumores y la formación de vasos sanguíneos nuevos en el tumor están estrechamente relacionadas con la expresión anómala de la tirosina cinasa. En particular, algunos receptores con actividad tirosina cinasa se expresan de manera anómala en las células de tumores sólidos, en donde el receptor del factor de crecimiento de las células del endotelio vascular (VEGFR) se expresa mucho, tanto en muchas células tumorales como en las células del endotelio vascular del tumor, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) se expresa de manera anómala en los fibroblastos estromáticos tumorales. El bucle autocrino formado por los ligandos y los receptores con actividad tirosina cinasa participa directamente en la aparición y el desarrollo de las células tumorales, por ejemplo, en el melanoma aparece el receptor del factor de crecimiento de las células del endotelio vascular (VEGFR); en el glioma aparece el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR); y en el cáncer de pulmón microcítico aparece el receptor del factor de crecimiento de las células madre (KIT), y similares. Además, existen bucles similares en melanoma, meningioma, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cánceres de pulmón y cáncer de páncreas. Estos bucles están estrechamente relacionados con la aparición y el desarrollo de los tumores. El factor de crecimiento de las células madre (Kit) es el

ligando de los receptores del factor de crecimiento de las células madre (SCFR, c-KIT). KIT/SCFR tienen una relación muy estrecha con la función hematopoyética del organismo y el desarrollo de los mastocitos y de las células intersticiales de Cajal. El estudio halló que había más de 30 versiones de KIT/SCFR con mutaciones adquiridas por la función, que son las inductoras directas de la aparición y el desarrollo de muchos tumores. Además, el bucle autocrino de KIT/SCFR existe en el 70% de los pacientes con cáncer microcítico de pulmón y ayuda a los cánceres a desarrollarse con independencia de los factores de crecimiento. Además, la aparición, el desarrollo y la metástasis de los tumores sólidos dependen de la formación de vasos sanguíneos nuevos en el tumor que proporcionan los nutrientes y el oxígeno esenciales para el crecimiento del tumor. La angiogénesis tumoral es un proceso importante para la invasión, migración y proliferación de las células cancerosas. La familia del receptor del factor de crecimiento de las células del endotelio vascular (VEGFR) y la familia del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) están relacionadas directamente con la aparición y el desarrollo del tumor, y con la formación de la angiogénesis tumoral. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que se sabe que es el mitógeno más poderoso que atraviesa los vasos y que es específico de las células endoteliales, desempeña una función importante en la proliferación, migración y angiogénesis de las células endoteliales. El nivel de expresión del VEGF muestra una correlación manifiestamente positiva con el grado de vascularización del tejido tumoral. El VEGF actúa principalmente sobre los receptores de alta afinidad VEGFR-1 y KDR en las células endoteliales que tienen diferentes vías de transducción de señales, de tal manera que la tirosina cinasa se fosforila para desempeñar su acción biológica. El KDR desempeña una función clave en el crecimiento, metástasis y angiogénesis del tumor. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y su receptor (PDGFR) participan en la patogenia de muchos tumores y desempeñan funciones importantes en la angiogénesis. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) muestra sus efectos biológicos celulares a través de su receptor (PDGFR). El PDGFR mantiene la integridad de la pared vascular y promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor al regular la proliferación y la migración de las células periteliales de la pared vascular y las células del músculo liso vascular. Además, el crecimiento del tumor se ve favorecido por el cambio del microentorno dentro del tumor.

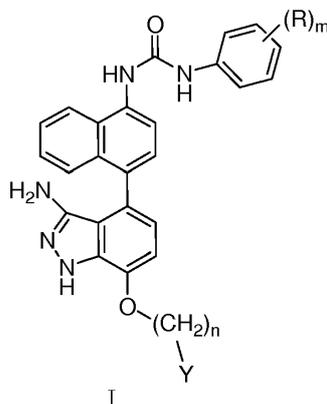
Debido a que la expresión anómala de la tirosina cinasa está estrechamente relacionada con la aparición, el desarrollo, la metástasis y la neovascularización del tumor, la investigación y el desarrollo de fármacos que actúan selectivamente sobre las tirosina cinasas se ha convertido en uno de los objetivos de la investigación de fármacos contra el cáncer en el mundo. Sobre todo, es una nueva estrategia para tratar el cáncer que actúa selectivamente sobre la neovascularización para inhibir la angiogénesis tumoral y bloquear el suministro de nutrientes y la vía de migración del tumor para impedir el crecimiento y la metástasis del tumor. La expresión anómala de los receptores KDR o PDGFR desempeña una función importante en la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor y, por lo tanto, los receptores KDR o PDGFR se han convertido en la diana más ideal del tratamiento farmacológico contra los tumores. Además, Sorafenib y Sunitinib (SU11248), dos fármacos antitumorales que inhiben principalmente la tirosina cinasa de los receptores KDR y PDGFR, están autorizados por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), y han demostrado totalmente sus efectos terapéuticos antitumorales con efectos curativos elevados y menos efectos secundarios en la práctica clínica.

### Compendio

La presente invención pretende dar a conocer derivados de naftilurea que se pueden utilizar como inhibidores de las tirosina cinasas y que pueden inhibir significativamente la fosforilación de la tirosina cinasa de los receptores VEGFR2 y PDGFR- $\beta$  a un nivel de concentración nanomolar.

Esta invención también da a conocer las aplicaciones de los derivados de naftilurea para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o síntomas en los que intervienen las tirosina cinasas.

Para solucionar los problemas de más arriba, la presente invención da a conocer, por una parte, un derivado de naftilurea que es un compuesto de fórmula I, y una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato del mismo,



45 en la fórmula I,

R se selecciona del grupo que consiste en: halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; ciano; amino o amino sustituido con alquilo; nitrilo; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, amino sustituido con alquilo y nitrilo; alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, amino sustituido con alquilo y nitrilo; COR<sub>5</sub>; CONHR<sub>6</sub>; COOR<sub>7</sub>; NHCOR<sub>8</sub>; OCOR<sub>9</sub>;

5 M es un entero entre 0 y 5;

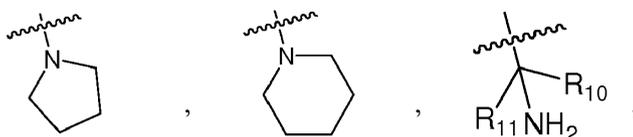
N es un entero entre 1 y 5;

Y se selecciona del grupo que consiste en: heterociclo de cinco o seis miembros que contiene N y/u O; CHR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>NH<sub>2</sub>. R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido con halógeno.

10 De acuerdo con una aplicación más de esta invención, en la fórmula I, R se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, metilamino, etilamino, nitrilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, hidroximetilo, mercaptometilo, C(=O)CH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(=O)NHCH<sub>3</sub>, C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHC(=O)OCH<sub>3</sub>, NHC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

15 De acuerdo con una realización de la presente invención, en la fórmula I, en concreto, m puede ser 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Preferiblemente, m es 1 o 2. En la fórmula I, en concreto, n puede ser 1, 2, 3, 4 o 5. Preferiblemente, n es 2 o 3.

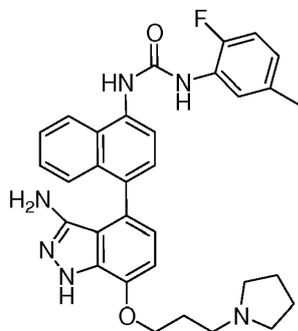
Preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste en:



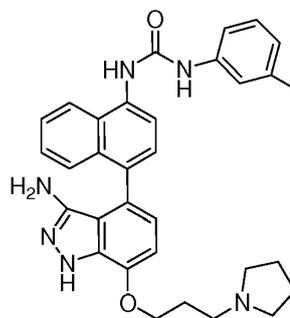
en donde, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: metilo, metilo sustituido con halógeno, etilo sustituido con halógeno, propilo o propilo sustituido con halógeno.

20 De acuerdo con un aspecto específico y preferible, Y es CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

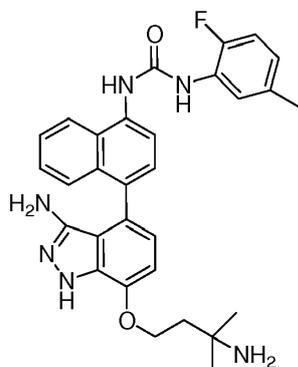
El compuesto típico de la fórmula I se puede enumerar como sigue:



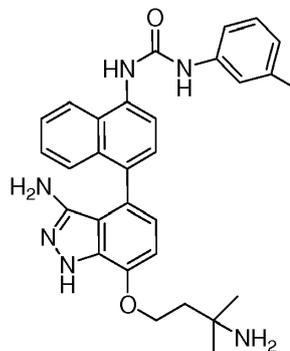
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

25 De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto incluye no solo un compuesto único, sino que también incluye una mezcla de diferentes compuestos cuya estructura cumple los requisitos de la fórmula, así como

diferentes isómeros del mismo compuesto, tales como racematos, enantiómeros, diastereómeros, y similares. La sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, metanosulfonato, bencenosulfonato, benzoato, metilbesilato, succinato, fumarato, tartrato, galato, citrato, y similares.

- 5 La invención también da a conocer el uso de los derivados de naftilurea de más arriba en la preparación de fármacos para tratar las enfermedades o los síntomas mediados por tirosina cinasas.

Las enfermedades o los síntomas mediados por tirosina cinasas incluyen neoplasias y enfermedades oculares con neovascularización patológica.

- 10 Aún en otro aspecto de la presente invención se dan a conocer medicamentos para tratar enfermedades mediadas por tirosina cinasas, cuyos constituyentes eficaces contienen los derivados de naftilurea mencionados más arriba en esta invención, al menos.

- 15 De acuerdo con una realización específica de la presente invención, las enfermedades o los síntomas mediados por tirosina cinasas incluyen neoplasias y enfermedades oculares acompañadas de neovascularización patológica. Las neoplasias incluyen, pero sin limitarse a ellas, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de colon, tumores estromáticos digestivos, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, tumor neuroglial, cáncer linfático, fibrosarcoma, cáncer de ovario, leucemia y cáncer de próstata, etc. Las enfermedades oculares incluyen degeneración macular senil, retinopatía diabética y glaucoma neovascular, y otras enfermedades oculares.

El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede obtener con el uso de métodos sintéticos convencionales en la técnica de la síntesis orgánica.

- 20 Debido al uso de los esquemas técnicos mencionados más arriba, la presente invención tiene las siguientes ventajas sobre la técnica anterior:

- 25 La invención da a conocer nuevos inhibidores de tirosina cinasa que tienen actividad de inhibición de tirosina cinasas, estructura de naftilo que incrementa la lipotropía de la sección central de la molécula y, así pues, se incrementa la interacción de fijación entre la molécula y el receptor. El puente de hidrógeno entre la estructura de naftilurea que puede aportar una interacción de puente de hidrógeno llevada a cabo por el compuesto incrementa además la interacción de fijación entre la molécula y los receptores. Debido a la fuerte actividad de inhibición de tirosina cinasas, el compuesto se puede utilizar para tratar las neoplasias y las enfermedades oculares, tales como las enfermedades degeneración macular senil, retinopatía diabética y glaucoma neovascular. Además, los derivados de naftilurea de la presente invención, en particular los derivados de naftilurea de fórmula I, son muy hidrosolubles.

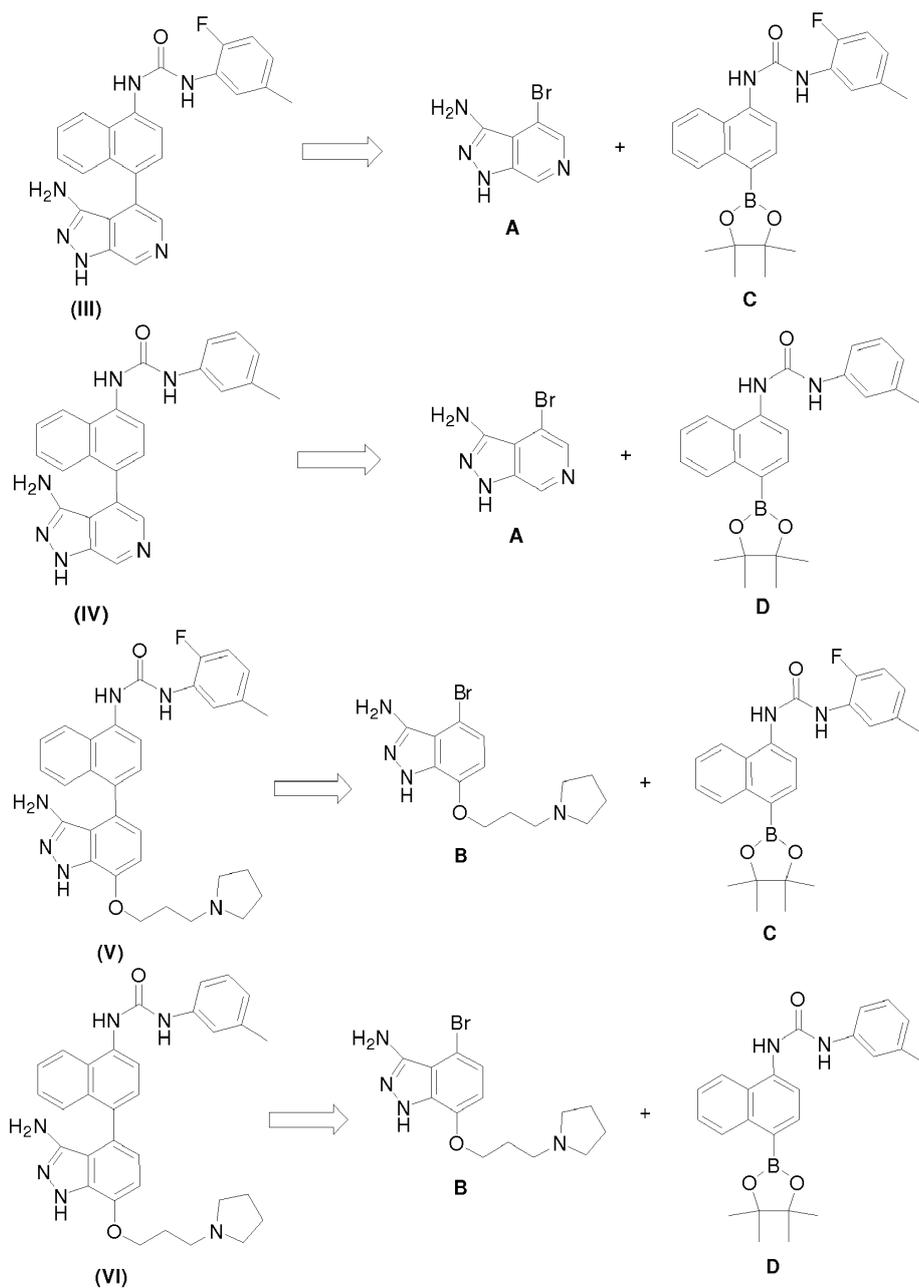
### 30 **Descripción detallada**

A continuación, se explica con detalle la presente invención en combinación con las realizaciones específicas, aunque la presente invención no se limita a dichas realizaciones.

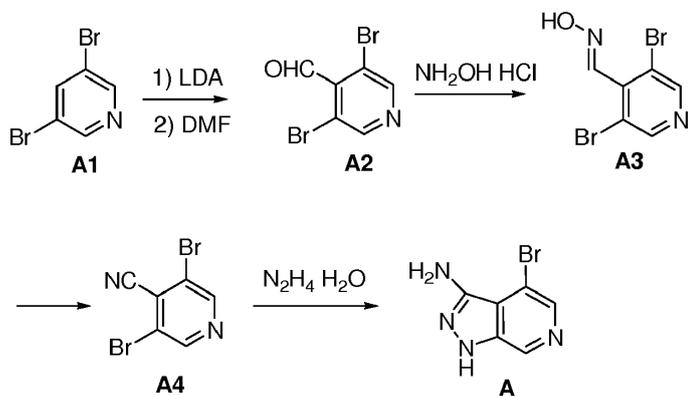
Preparación de derivados de naftilurea de fórmula I y II

- 35 La preparación de los derivados de naftilurea se describe, por ejemplo, a partir de los compuestos (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII).

Mediante el análisis retrosintético de los compuestos diana, los compuestos (III), (IV) y (V) se podían dividir en cuatro segmentos, los segmentos A, B, C y D, que se sintetizan respectivamente.



5 Ejemplo 1: Síntesis del segmento A



## 1.1 Síntesis del compuesto A2

5 En una atmósfera protectora con nitrógeno, se añadieron 150 ml de THF anhidro y 49,1 g de diisopropilamina en un matraz de tres cuellos de 2 l, y la solución se enfrió a -5 °C. Gota a gota, se le añadieron 194 ml de la solución de n-BuLi a 2,5 M y, mientras tanto, la temperatura se mantuvo en o por debajo de 0 °C, y después de haber acabado la adición gota a gota, el sistema se mantuvo a la temperatura y se le hizo reaccionar durante 1 hora, y entonces se enfrió la solución a -70 °C. Gota a gota, se le añadieron 100 g de 3,5-dibromopiridina disueltos en 500 ml de THF mientras se mantenían a una temperatura de  $\leq -70^{\circ}\text{C}$ , y después de haber acabado la adición gota a gota, el sistema se mantuvo a la temperatura y se agitó durante 2 horas. Gota a gota, se le añadieron 61,6 g de DMF disueltos en 250 ml de THF y el sistema resultante se mantuvo a la temperatura de  $\leq -70^{\circ}\text{C}$ , y se agitó durante 2 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. El líquido de la reacción se añadió en una solución de 2,5 l de bicarbonato de sodio saturada, y se extrajo con acetato de etilo (800 ml  $\times$  3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con agua saturada de sales, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron y retrocristalizaron con éter de petróleo para dar un sólido amarillo, a saber, el compuesto A2, 50 g, rendimiento del 45%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMDO-d6) (ppm) 8,91 (s, 2H), 10,09 (s, 1H).

## 15 1.2 Síntesis del compuesto A3

20 Se añadieron 62 g del compuesto A2, 17,1 g de hidrocloreto de hidroxilamina, 15,6 g de carbonato de sodio, 400 ml de metanol y 200 ml de agua en un matraz de tres cuellos de 1 l, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado sustancialmente. Se filtró el líquido de la reacción y la torta filtrada se añadió a un matraz de un solo cuello, se agitó para disolverla hasta hacerla transparente después de añadirla en 1 l de acetato de etilo y a continuación se estratificó para retirar la capa acuosa inferior. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Se le añadieron 200 ml de éter de petróleo y el sistema resultante se agitó bien, se filtró y se secó para dar un sólido blanco, a saber, los compuestos A3, 55 g, rendimiento del 84%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMDO-d6) (ppm) 8,16 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 12,21 (s, 1H).

## 25 1.3 Síntesis del compuesto A4

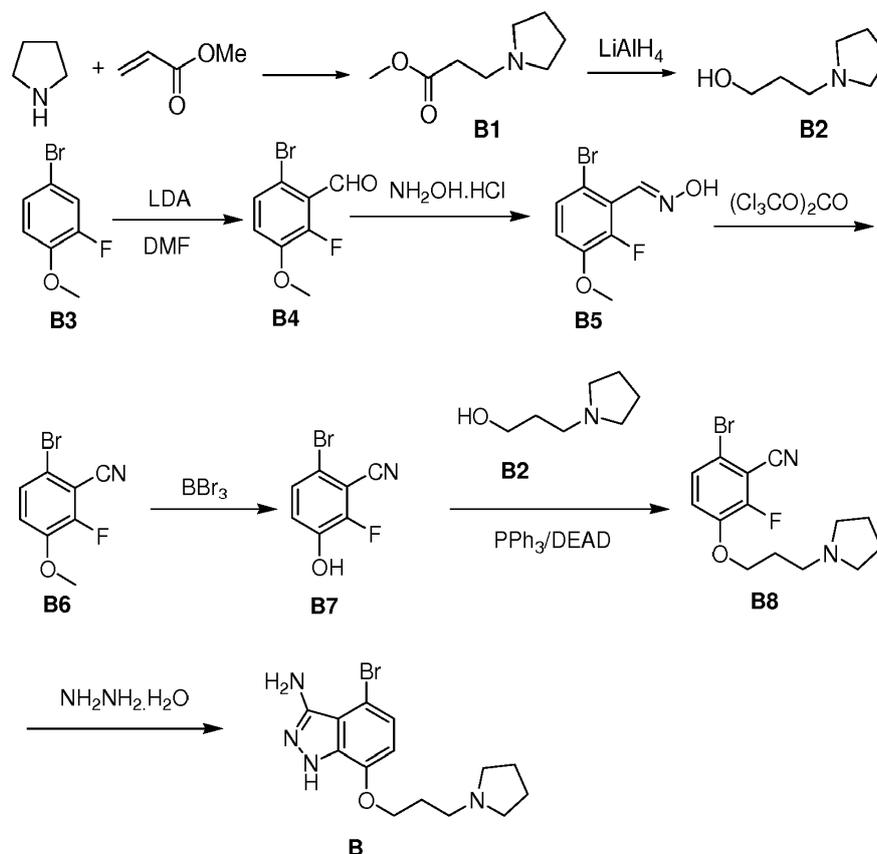
30 Se añadieron 55 g del compuesto A3 a un matraz de tres cuellos de 1 l y se disolvieron en 550 ml de DMF. La solución se colocó en un baño María con agua helada y se le añadieron 35 g de trifosgeno de manera escalonada, y a continuación se hicieron reaccionar durante 30 minutos. Por TLC se comprobó que la reacción se había completado sustancialmente y se le añadió 1 l de agua para parar la reacción. El sistema se extrajo con diclorometano (500 ml  $\times$  3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron dos veces con agua saturada con sales, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentraron y se maceraron con éter de petróleo, y se filtraron para dar un sólido de color carne, a saber, el compuesto A4, 46 g, rendimiento del 90%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 8,84 (s, 2H).

## 1.4 Síntesis del segmento A

35 Se añadieron 45 g del compuesto A4, 51,1 g de hidrato de hidrazina al 85% y 125 ml de n-butanol a un matraz de un solo cuello de 500 ml, se calentaron y se sometieron a reflujo durante 24 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado sustancialmente. El líquido de la reacción se concentró hasta casi la sequedad y se filtró. La torta del filtro se maceró con 200 ml de agua y se filtró. La torta del filtro se maceró con 100 ml de metanol, se filtró y se secó para dar un sólido blanquecino, a saber, el segmento A, 26 g, rendimiento del 71%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMDO-d6) (ppm) 5,35 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

40

## Ejemplo 2: Síntesis del segmento B



## 2.1 Síntesis del compuesto B1

- 5 En las condiciones de un baño María con agua helada, se disolvieron 36,3 g de metilacrilato en 300 ml de diclorometano y a continuación se añadieron a un matraz de tres cuellos de 500 ml. La solución se mantuvo a la temperatura de 0-5 °C y se le añadieron 30 g de pirrolidina a la solución, y entonces la solución resultante se calentó a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, se comprobó por TLC que la reacción se había completado. El sistema se concentró al vacío para retirar el cloruro de metileno para dar 64 g de una sustancia oleosa incolora, a saber, el compuesto B1, rendimiento del 96%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 1,60 -1,70 (m, 4H), 2,41-2,48 (m, 6H), 2,62-2,65 (m, 2H), 3,59 (s, 3H).
- 10

## 2.2 Síntesis del compuesto B2

- 15 En las condiciones de un baño helado con sales, se añadieron 300 ml de tetrahidrofurano a un matraz de tres cuellos de 500 ml y, a continuación, se le añadieron 8 g de  $\text{LiAlH}_4$  de manera escalonada manteniendo la temperatura para que no supere los 0 °C. Se le añadió por goteo la solución de 30 g del compuesto B1 disuelto en 30 ml de THF y se liberó gas con violencia. El sistema se calentó de manera natural a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se comprobó por TLC que la reacción se había completado. Se le añadieron 100 ml de la solución de THF que contenía agua al 12% y se liberó gas con violencia. A continuación, se le añadieron 30 ml de la solución de NaOH al 15% y se liberó un poco de gas. Al sistema se le añadieron 40 ml de agua y a continuación se extrajo tres veces con 70 ml de diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua salada, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta la sequedad para dar 16 g de sólido amarillo, a saber, el compuesto B2, rendimiento del 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 1,70-1,79 (m, 6H), 2,56-2,59 (m, 4H), 2,72-2,75 (m, 2H), 3,81 (t, J = 5,6, 2H).
- 20

## 2.3 Síntesis del compuesto B4

- 25 En un matraz de tres cuellos de 1 l se disolvieron 39,4 g de diisopropilamina en 100 ml de THF y se enfriaron a -5 °C. Con protección de nitrógeno, se añadieron 148,6 ml de la solución de n-butil-litio a 2,5 M al sistema y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se enfrió a -70°C. Se le añadió la solución de 69,2 g de 2-fluoro-4-bromoanisol disuelto en 450 ml de THF y, a continuación, se agitó durante 2 h. Se le añadió gota a gota la solución de 49,3 g de DMF disuelto en 150 ml de THF y se agitó durante 2 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se le añadieron 4 l de la solución de bicarbonato de sodio y la solución se extrajo dos veces con 1 l de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para retirar la mayoría del acetato de etilo. Se le añadieron 300 ml de éter de
- 30

petróleo con agitación y el sistema se agitó durante 30 min, se filtró para dar un floculo blanco que se secó para dar 53 g del compuesto B4, rendimiento del 67,4%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 3,89 (s, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 10,18 (s, 1H).

#### 2.4 Síntesis del compuesto B5

- 5 Con agitación mecánica, se añadieron a un matraz de un solo cuello de 2 l 52,7 g del compuesto B4, 15,8 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1000 ml de metanol y 500 ml de agua, respectivamente. Después de agitar uniformemente, se le añadieron lentamente 17,3 g de hidrocloreto de hidroxilamina. Después de la agitación y la reacción durante 2 h, se comprobó por TLC que la reacción se había completado. Se le añadieron 1,2 l de agua y la solución se extrajo dos veces con 1,5 l de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentraron para retirar la mayor parte del solvente y se maceró con éter de petróleo para dar un sólido blanco, a saber, 54 g del compuesto B5, rendimiento del 100%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 3,86 (s, 3H), 7,18 (t, J = 8,8, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).
- 10

#### 2.5 Síntesis del compuesto B6

- 15 A un matraz de tres cuellos de 500 ml se le añadieron 44,5 g del compuesto B5 y 250 ml de DMF. En las condiciones de un baño María con agua helada y manteniendo la temperatura a <35 °C, se le añadieron lentamente 31,9 g de trifosgeno y la reacción fue violenta y con liberación de gas. Después de la agitación y la reacción durante 30 min, se comprobó por HPLC que la reacción se había completado. La solución de la reacción se añadió en 1 l de agua y se filtró, y la fase sólida se disolvió en 450 ml de cloruro de metileno, y se concentró para retirar la mayoría del solvente, y se maceró con éter de petróleo para dar 39 g de polvo sólido blanco, a saber, el compuesto B6, rendimiento del 95%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 3,94 (s, 3H), 7,10 (t, J = 8,8, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H).
- 20

#### 2.6 Síntesis del compuesto B7

- 25 Con mantenimiento de la temperatura a -10 °C y con atmósfera protectora de nitrógeno, se le añadieron 33,6 g del compuesto B6 y 240 ml de diclorometano a un matraz de tres cuellos de 1 l. La solución de 54,8 g de BBr<sub>3</sub> disuelto en 240 ml de diclorometano se añadió gota a gota. Una vez que se finalizó la adición, la solución se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 24 horas, y se le añadió BBr<sub>3</sub> a 1N. Se agitó el sistema y se hizo reaccionar durante 24 horas, y se comprobó por TLC que la reacción se había completado. En las condiciones de un baño María con agua helada, se le añadió ácido clorhídrico a 3 N y se liberó una gran cantidad de gas y el calor se liberó con violencia. El sistema se extrajo dos veces con 800 ml de diclorometano, se lavó con una solución salina saturada y se concentró para retirar la mayoría del solvente, se maceró con EP (éter de petróleo) para dar 29 g de polvo sólido de color verde claro, a saber, el compuesto B7, rendimiento del 92%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 7,23-7,27 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 11,06 (s, 1H).
- 30

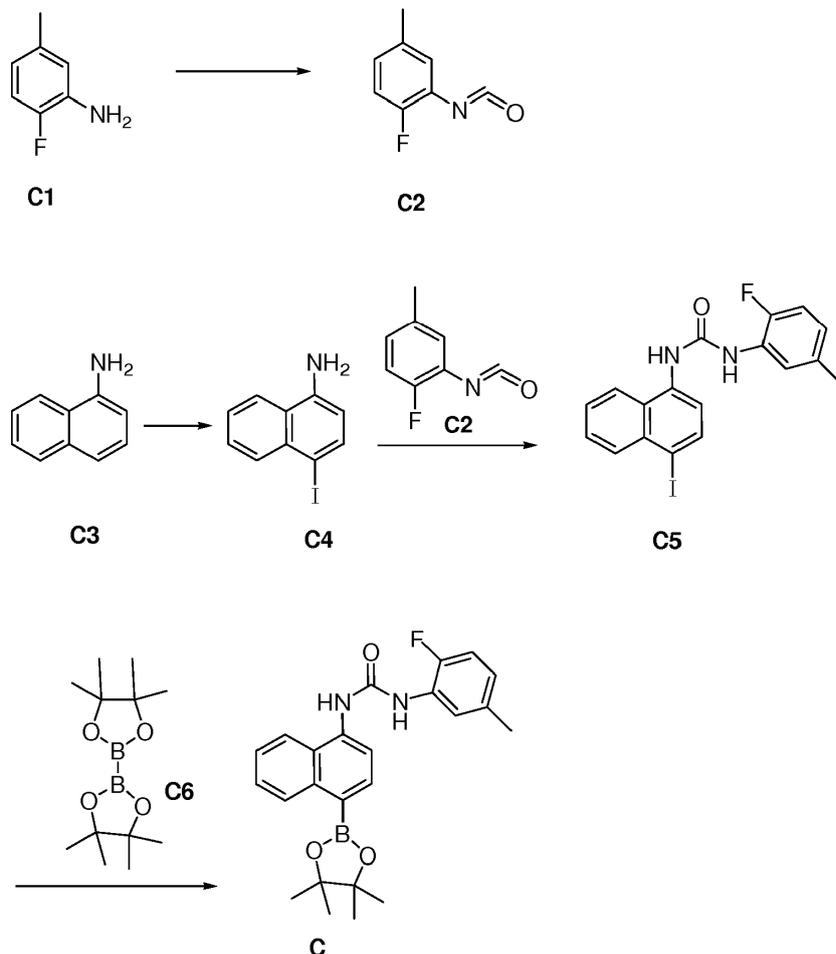
#### 2.7 Síntesis del compuesto B8

- 35 A un matraz de tres cuellos de 1 l se le añadieron 28,5 g del compuesto B7, 16 g del compuesto B2, 51,9 g de trifetilfosfina y 500 ml de THF en una atmósfera protectora de nitrógeno, respectivamente, y se enfrió a 0 °C. Con el mantenimiento de la temperatura a <0°C, se le añadieron gota a gota 34,5 g de DEAD en 30 min. Después de completar la adición, el sistema se calentó de forma natural a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2,5 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se había completado sustancialmente. La solución se concentró para retirar el solvente hasta la sequedad, se le añadieron 200 ml de éter y se congeló durante una noche. Se filtró el sistema resultante y se concentró el líquido madre, y se purificó por cromatografía en columna para dar 33 g de sustancia oleosa amarilla, a saber, el compuesto B8, rendimiento del 77%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 1,66-1,70 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 8H), 4,17 (t, J = 6,0, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H).
- 40

#### 2.8 Síntesis del segmento B

- 45 A un matraz de un solo cuello de 500 ml se le añadieron 90 g del compuesto B8, 81,2 g de hidrato de hidrazina al 85% y 230 ml de n-butanol. La solución se calentó a 100 °C y se mantuvo a reflujo durante una noche. Se comprobó por TLC que la reacción se había completado sustancialmente. El n-butanol se concentró hasta la sequedad y se le añadió 1 l de agua. El sistema resultante se extrajo con DCM (diclorometano) (500 ml × 6). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada, se concentraron hasta la sequedad y se maceraron con EP para dar 40 g de sólido amarillo. Se le añadieron 120 ml de metanol. El sistema se calentó a 50 °C, se agitó durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó para dar 38 g de sólido blanco, a saber, el segmento B, rendimiento del 41%, pureza de más del 99%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) (ppm) 1,74 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 6H), 4,13 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 12,06 (s, 1H).
- 50

## Ejemplo 3: Síntesis del segmento C



## 3.1 Síntesis del compuesto C2

Se añadieron 4,9 g de trifosgeno y 25 ml de metilbenceno a un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se agitó para disolverlo y hacerlo transparente a temperatura ambiente. La solución de 3,75 g de 2-fluoro-5-metilanilina disuelta en 5 ml de metilbenceno se añadió gota a gota, y durante la adición por goteo, se produjeron muchos sólidos. Después de haber completado la adición, se agitó el sistema durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó con reflujo y se hizo reaccionar durante 3 horas (durante el reflujo, la solución de la reacción era transparente). Se enfrió la solución resultante, se concentró al vacío hasta la sequedad para dar 3,8 g de una sustancia oleosa incolora, a saber, el compuesto C2, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más procesamiento. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 7,06-7,12 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H).

## 3.2 Síntesis del compuesto C4

Se añadieron 50 g de 1-natfilamina, 250 ml de dioxano y 250 ml de piridina a un matraz de tres cuellos de 1 l, respectivamente, se agitó uniformemente y se enfrió de -5 a 0 °C. Se le añadieron de manera escalonada 132 g de yodo, y en la carga y durante ella, la temperatura se controló para que estuviera por debajo de 0 °C. Después de finalizar la carga, se agitó el sistema y se hizo reaccionar de 0 a 5 °C durante 4-5 horas. Se comprobó por TLC que el material bruto había reaccionado completamente. Se le añadieron 300 ml de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% para parar la reacción. El sistema se extrajo con diclorometano (250 ml × 3). Se reunieron las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua (250 ml × 1), se lavaron con solución salina saturada (250 ml × 1), se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío hasta secarlo completamente para dar una sustancia oleosa de color de color púrpura oscuro que se retrocristalizó con diclorometano y éter de petróleo para dar un sólido de color púrpura claro, a saber, el compuesto C4, 40 g. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 6,01 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

## 3.3 Síntesis del compuesto C5

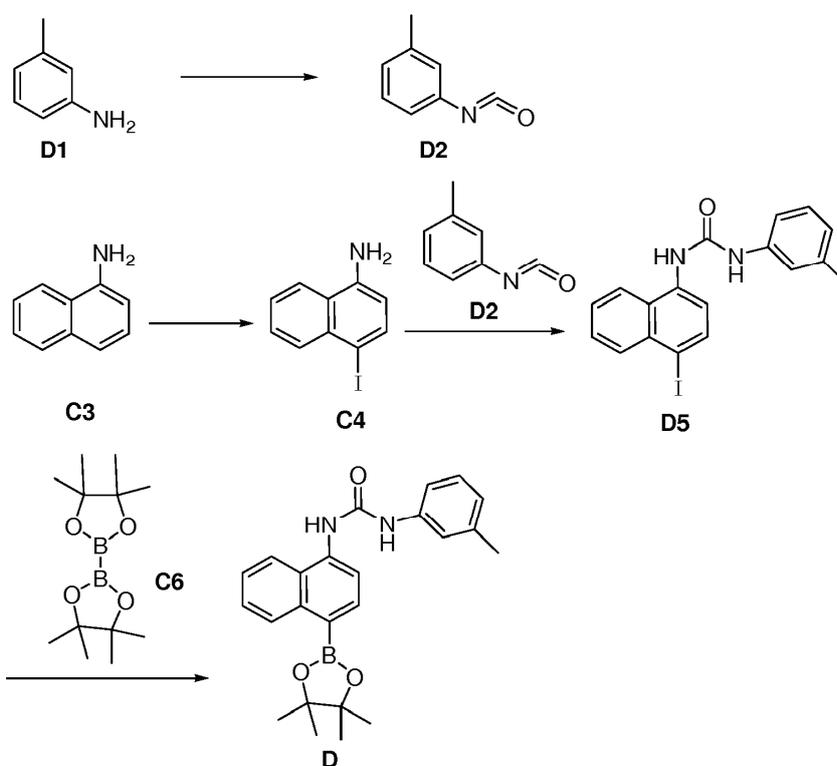
Se añadieron 7,12 g del compuesto C4 y 50 ml de diclorometano a un matraz de un solo cuello de 100 ml y se disolvió hasta hacerlo transparente. Se le añadieron por goteo 4,0 g del compuesto C2 a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche para producir una gran cantidad de sólido. El sistema

se filtró por bombeo y la torta filtrada se lavó por goteo con éter de petróleo, y se bombeó hasta secarlo completamente para dar 12,5 g de un sólido blanco grisáceo, a saber el compuesto C5.

### 3.4 Síntesis del segmento C

5 Se añadieron 12,5 g del compuesto C5, 9,1 g del compuesto C6, 0,075 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio, 12,3 g de carbonato de potasio y 100 ml de DMSO en un matraz de un solo cuello de 250 ml, respectivamente. Con protección de nitrógeno, la solución resultante se calentó a 80-85 °C y se hizo reaccionar durante 3-4 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. El sistema se enfrió y se le añadieron 150 ml de agua para parar la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 3). Se lavaron las capas orgánicas con solución salina saturada (150 ml × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se decoloró con carbón activado y se concentró para dar aproximadamente 200 ml de acetato de etilo, se cristalizó en congelación, se filtró y se retrocristalizó con éter de petróleo y acetato de etilo para dar 6,8 g de un polvo sólido gris, a saber, el segmento C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,38 (s, 12H), 2,30 (s, 3H), 6,83 (t, J = 5,6, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

### Ejemplo 4. Síntesis del segmento D



#### 4.1 Síntesis del compuesto D2

20 Se añadieron 32,6 g de trifosgeno y 200 ml de metilbenceno en un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se agitó para disolverlo y hacerlo transparente a temperatura ambiente. La solución de 21,43 g de m-metilaniлина disuelta en 10 ml de metilbenceno se añadió gota a gota, y durante la adición por goteo, se produjo una gran cantidad de sólidos. Después de haber completado la adición, se agitó el sistema durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó con reflujo y se hizo reaccionar durante 3 horas (durante el reflujo, la solución de la reacción era transparente). Se enfrió la solución resultante, se concentró al vacío hasta searla completamente para dar 41 g de una sustancia oleosa marrón, que se destiló con presión reducida a gran vacío con una bomba de aceite para dar 16 g de una sustancia oleosa transparente e incolora, a saber, el compuesto D2. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 7,02-7,07 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H).

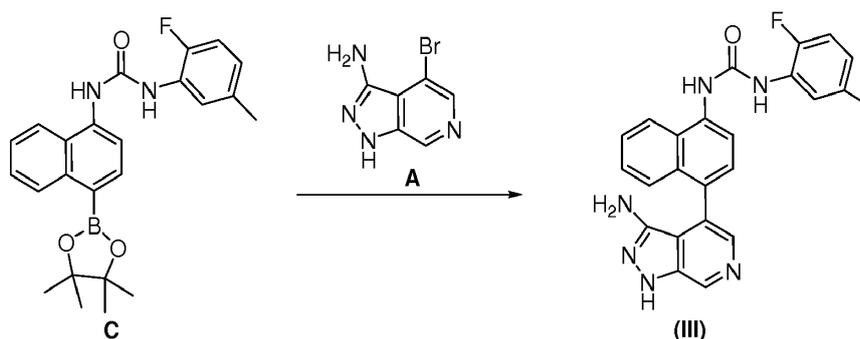
#### 4.2 Síntesis del compuesto D5

30 Se añadieron 3 g del compuesto C4 y 15 ml de diclorometano en un matraz de un solo cuello de 50 ml y se agitó para disolverlo hasta hacerlo transparente. Se le añadieron por goteo 1,5 g del compuesto D2 a temperatura ambiente y se agitó la solución resultante y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche para producir una gran cantidad de sólido. El sistema se filtró por bombeo y la torta filtrada se lavó por goteo con éter de petróleo, y se bombeó hasta searla completamente para dar 4 g de un sólido de color blanco grisáceo, a saber el compuesto D5.

## 4.3 Síntesis del segmento D

Se añadieron 10,4 g del compuesto D5, 7,9 g del compuesto C6, 0,06 g de tetrakis(trifenilfosfina) paladio, 10,7 g de carbonato de potasio y 70 ml de DMSO en un matraz de un solo cuello de 100 ml, respectivamente. Con protección de nitrógeno, la solución resultante se calentó a 80-85 °C y se hizo reaccionar durante 4-5 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se enfrió el sistema y se le añadieron 200 ml de agua para parar la reacción. Se extrajo la solución con acetato de etilo (200 ml × 3). Se lavaron las capas orgánicas con solución salina saturada (200 ml × 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se decoloró con carbón activado y se concentró para dar aproximadamente 200 ml de acetato de etilo, se cristalizó en congelación, se filtró y se retrocristalizó con éter de petróleo y acetato de etilo para dar 5,5 g de un polvo sólido de color púrpura, a saber, el segmento D, rendimiento del 53%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,37 (s, 12H), 2,31 (s, 3H), 6,82 (m, 1H), 7,19-7,62 (m, 5H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,76-8,77 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

## Ejemplo 5: Síntesis del compuesto (III) (Compuesto de referencia)



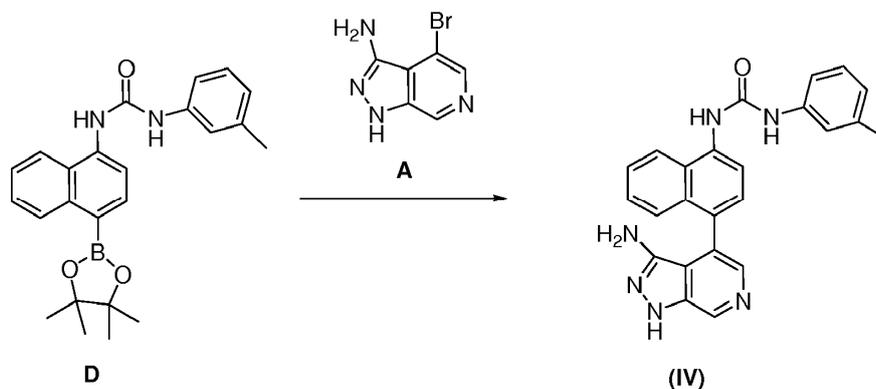
El compuesto C (8,4 g, 20 mmol), el compuesto A (5,1 g, 24 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,4 g), éter dimetílico de etilenglicol (240 ml) y agua (60 ml) se añadieron en un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se ejecutó tres veces el desplazamiento con nitrógeno. El sistema se calentó a 85-90 °C, se agitó y se hizo reaccionar durante 16 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se enfrió el sistema y se le añadieron 500 ml de agua para parar la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con solución salina saturada (300 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se decoloraron con carbón activado y se concentraron para dar 6,5 g de sustancia oleosa parda que se purificó por cromatografía en columna para dar 3 g de producto sólido de color amarillo claro, a saber, el compuesto (III), rendimiento del 35%, pureza por HPLC de más del 98%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 2,30 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,84 (t, J = 9,6, 1H), 7,15 (t, J = 8,0, 1H), 7,51 (t, J = 8,4, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (t, J = 6,4, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,87(s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 12,32 (w, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,3, 114,9, 115,1, 116,5, 116,8, 121,4, 122,3, 123,1, 126,1, 126,4, 127,2, 127,6, 128,0, 128,3, 128,5, 132,7, 134,0, 135,3, 137,5, 138,3, 148,7, 149,6, 152,0, 153,1.

Por detección, en el compuesto (III), el contenido de C era del 67,38%, el contenido de H era del 4,62% y la fórmula molecular era C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O (por cálculo, el contenido de C es del 67,60%, el contenido de H es del 4,49%).

LCMS: 409,2 (M + H).

## Ejemplo 6: Síntesis del compuesto (IV) (Compuesto de referencia)



El compuesto D (8,05 g, 20 mmol), el compuesto A (5,1 g, 24 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,4 g), éter dimetílico de etilenglicol (240 ml) y agua (60 ml) se añadieron a un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se ejecutó tres veces el desplazamiento con nitrógeno. El sistema se

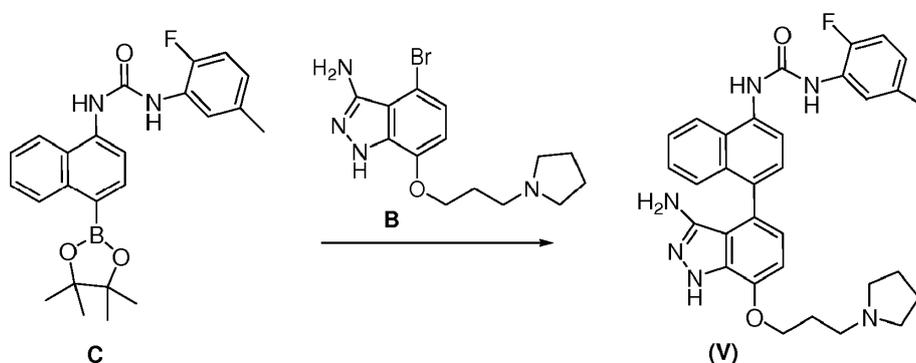
calentó a 85-90 °C, se agitó y se hizo reaccionar durante 16 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se enfrió el sistema y se le añadieron 500 ml de agua para parar la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con solución salina saturada (300 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se decoloraron con carbón activado y se concentraron para dar 7,4 g de sustancia oleosa parda que se purificó por cromatografía en columna para dar 3,43 g de producto sólido de color amarillo claro, a saber, el compuesto (IV), rendimiento del 42%, pureza por HPLC de más del 98%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 2,31 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (t, J = 8,0, 1H), 7,33-7,66 (m, 6H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,33 (w, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,7, 115,6, 116,2, 116,5, 118,9, 122,9, 123,1, 126,0, 126,2, 126,3, 127,1, 127,8, 128,2, 128,3, 129,1, 132,7, 133,9, 136,0, 137,4, 138,3, 140,6, 148,7, 153,7.

Por detección, en el compuesto (IV), el contenido de C era del 70,32%, el contenido de H era del 5,02%, y la fórmula molecular era C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O (por cálculo, el contenido de C es del 70,57%, el contenido de H es del 4,94%).

LCMS: 409,2 (M + H).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto (V)



El compuesto C (8,4 g, 20 mmol), el compuesto B (8,14 g, 24 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,4 g), éter dimetílico de etilenglicol (240 ml) y agua (60 ml) se añadieron en un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se ejecutó tres veces el desplazamiento con nitrógeno. El sistema se calentó a 85-90°C, se agitó y se hizo reaccionar durante 16 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se enfrió el sistema y se le añadieron 500 ml de agua para parar la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con solución salina saturada (300 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se decoloraron con carbón activado y se concentraron para dar 6,2 g de sustancia oleosa parda que se purificó por cromatografía en columna para dar 3,53 g de producto sólido blanquecino, a saber el compuesto (V), rendimiento del 32%, pureza por HPLC de más del 98%.

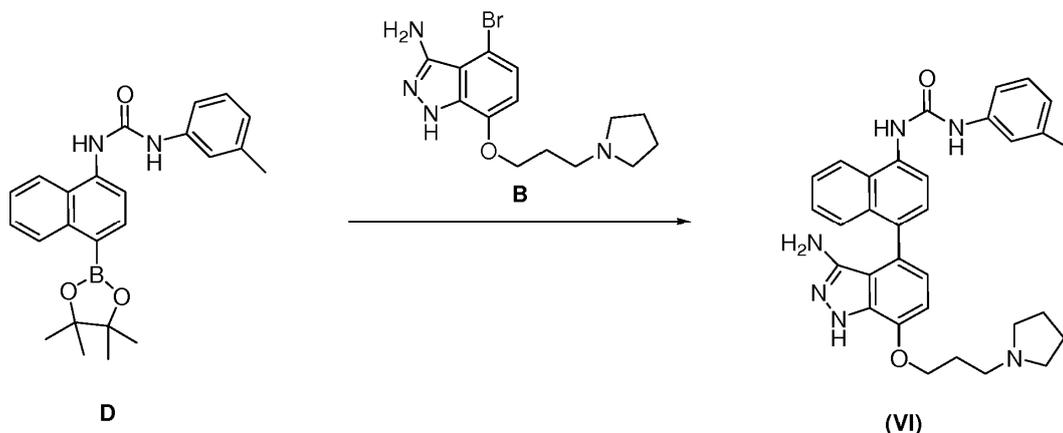
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,85-1,88 (m, 4H), 2,12-2,30 (m, 4H), 3,08-4,27 (m, 10H), 6,73-6,85 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,39-7,64 (m, 4H), 8,09-8,30 (m, 4H), 9,11 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 11,97 (w, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,3, 23,4, 26,9, 28,4, 30,9, 52,1, 53,8, 60,4, 114,9, 115,1, 116,0, 117,1, 118,5, 121,4, 122,2, 123,1, 125,8, 126,2, 126,7, 126,9, 127,6, 132,1, 133,0, 133,8, 134,0, 134,5, 143,9, 149,1, 149,6, 152,0, 153,2.

Por detección, en el compuesto (V), el contenido de C era del 69,38%, el contenido de H era del 6,20%, y la fórmula molecular era C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (por cálculo, el contenido de C es del 69,55%, el contenido de H es del 6,02%).

LCMS: 553,2 (M + H).

## Ejemplo 8: Síntesis del compuesto (VI)



El compuesto D (8,05 g, 20 mmol), el compuesto B (8,14 g, 24 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,4 g), éter dimetílico de etilenglicol (240 ml) y agua (60 ml) se añadieron en un matraz de un solo cuello de 500 ml, respectivamente, y se ejecutó tres veces el desplazamiento con nitrógeno. El sistema se calentó a 85-90 °C, se agitó y se hizo reaccionar durante 16 horas. Se comprobó por TLC que la reacción se hubiera completado. Se enfrió el sistema y se le añadieron 500 ml de agua para parar la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con solución salina saturada (300 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se decoloraron con carbón activado y se concentraron para dar 7,4 g de sustancia oleosa parda que se purificó por cromatografía en columna para dar 4,06 g de producto sólido blanquecino, a saber, el compuesto (VI), rendimiento del 38%, pureza por HPLC de más del 98%.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,98-2,24 (m, 4H), 2,24-2,31 (m, 4H), 3,44 (w, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,19 (t, J = 8,0, 1H), 7,34-7,62 (m, 6H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,47 (w, 1H), 11,93 (s, 1H).

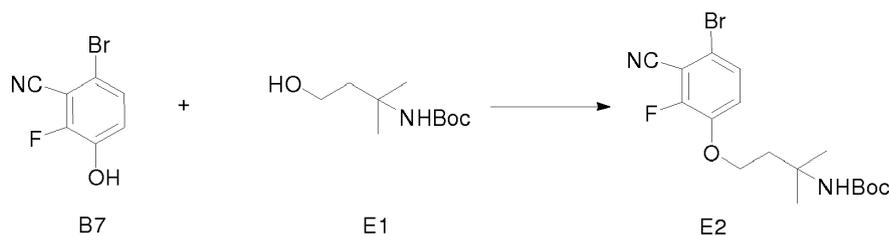
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,7, 23,2, 26,0, 51,9, 53,9, 65,4, 114,3, 115,8, 117,1, 119,1, 121,0, 122,5, 123,1, 126,0, 126,2, 126,3, 126,7, 126,8, 127,7, 129,2, 131,8, 133,0, 133,8, 134,8, 138,5, 140,3, 143,7, 149,2, 153,5.

Por detección, en el compuesto (VI), el contenido de C era del 71,75%, el contenido de H era del 6,55%, y la fórmula molecular era C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (por cálculo, el contenido de C es del 71,89%, el contenido de H es del 6,41%).

LCMS: 535,3 (M + H).

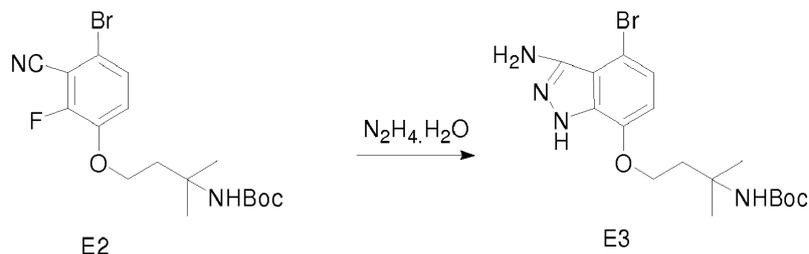
## Ejemplo 9: Síntesis del compuesto (VII)

Etapa 1: Síntesis del intermedio E2



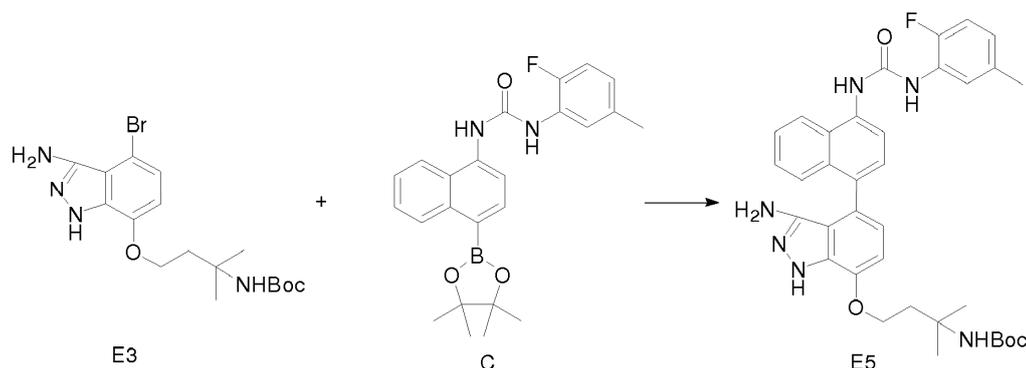
A un matraz de tres cuellos de 200 ml se le añadieron el compuesto B7, trifenilfosfina y THF (55 ml) en una atmósfera protectora de nitrógeno, y a temperatura ambiente (10-15 °C), respectivamente, y se agitó. Se le añadió DBAD (azodicarboxilato de di-*tert*-butilo) en atmósfera protectora de nitrógeno y se liberó calor. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió gota a gota la solución del compuesto E1 (comprada en el mercado) disuelta en 20 ml de THF y la adición duró 7 horas. Y, a continuación, el sistema se agitó a temperatura ambiente (10-15 °C) durante 15 horas. La solución resultante se concentró al vacío a 40 °C hasta la sequedad y luego se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 6/1) para dar 12,8 g de una sustancia oleosa, que se demostró por RMN que era el intermedio E2.

## Etapa 2: Síntesis del intermedio E3



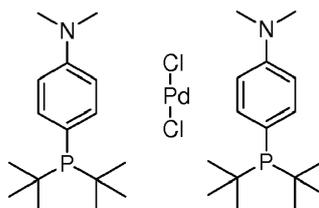
5 El compuesto E2 (12 g) preparado de acuerdo con la etapa 1 se añadió con 50 ml de n-butanol y 6,25 g de hidrato de hidrazina al 80%. La solución se calentó a 100 °C, se agitó durante 15 horas, y se concentró al vacío para retirar el n-butanol. Se le añadieron 50 ml de diclorometano. El sistema resultante se lavó con solución salina y se secó con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se retiró por filtración y se le añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se liberó gas. El sistema se concentró al vacío hasta secarlo completamente. Se le añadió solución acuosa de carbonato de sodio al residuo para ajustar el pH a 9. La solución se extrajo tres veces con TBME. Las fases orgánicas se fusionaron, se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 14 g de sustancia oleosa amarilla que se purificó por cromatografía en columna (primero, con elución de las impurezas con una pequeña polaridad, tal como trifenilfosfina, a través de EP/AE = 6/1, a continuación se incrementó poco a poco la polaridad del eluyente y al final se eluyó el producto desecado con DCM/MeOH = 5/1), se concentró hasta secarlo completamente y se maceró con 10 ml de solvente mezclado de EP/AE = 10/1 para dar 4,5 g de sólido blanquecino, pureza por HPLC de más del 95%, que se demostró por RMN que era el intermedio deseado E3.

## Etapa 3: Síntesis del intermedio E5

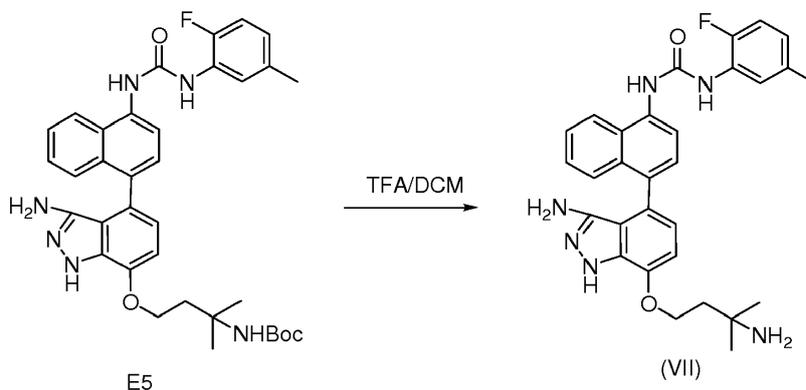


20 El compuesto E3 preparado de acuerdo con la etapa 2, el compuesto C y el catalizador de Pd se añadieron en un matraz de tres cuellos de 50 ml, respectivamente, y se ejecutó 3 veces el desplazamiento con nitrógeno. Se le añadieron THF y solución acuosa de carbonato de potasio por un inyector. La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 horas en un baño de aceite. Se le añadió agua para parar la reacción. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se fusionaron, se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron por diatomita, se concentraron hasta secarlas completamente y se purificaron por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1-10/1), se purificaron de nuevo por cromatografía en columna según el color y la pureza para dar un producto en el punto (DCM/MeOH = 20/1-10/1, R<sub>f</sub> = 0,2) que se concentró hasta secarlo completamente y dar 0,65 g de sustancia, a saber, el intermedio E5, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Estructura de catalizadores de Pd:



## Etapa 4: Síntesis del compuesto (VII)



Se añadieron 0,67 g del compuesto E5 preparado de acuerdo con la etapa 3 con 20 ml de diclorometano. Se le añadieron a temperatura ambiente 8 ml de ácido trifluoroacético y la solución resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío hasta secarla completamente y se le añadió al residuo una solución acuosa de carbonato de potasio para ajustar el pH para que sea >10. La solución se extrajo con diclorometano/metanol = 2/1, se secó con sulfato de sodio, se filtró para retirar el sulfato de sodio, se concentró hasta secarla completamente y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1-2/1) para recoger el producto en el punto (DCM/MeOH = 5/1, R<sub>f</sub> = 0,2) que se concentró para dar 0,4 g de sólido amarillo claro, que daba un único punto en la prueba de TLC, aunque la pureza por HPLC del mismo era solo del 87% y, por lo tanto, tenía una impureza muy polar. Se purificaron 200 mg de la muestra del producto por cromatografía preparativa para dar 105 mg del producto, que tenían una pureza por HPLC del 99,0% y se confirmó que era un compuesto del producto deseado (VII) mediante RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,15 (s, 6H), 1,92 (t, J = 7,2, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,2, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,41-7,66 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,87 (w, 1H).

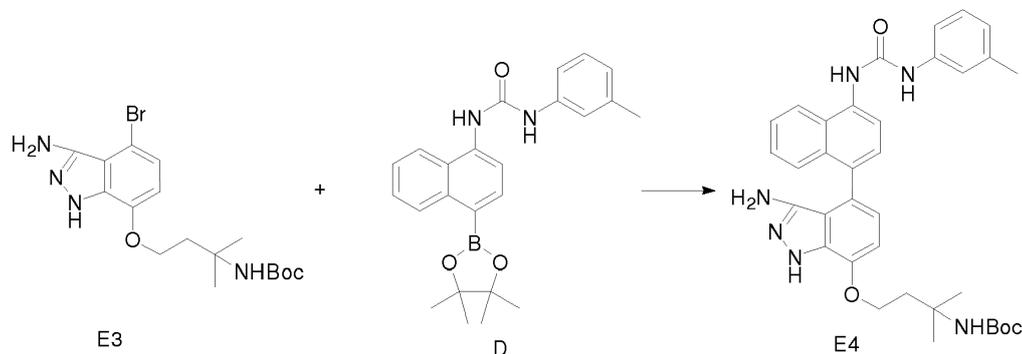
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,3, 31,0, 42,9, 49,1, 65,9, 103,8, 106,5, 107,7, 113,1, 114,9, 117,2, 121,1, 121,9, 123,1, 125,4, 126,3, 126,7, 127,7, 132,3, 133,0, 133,9, 134,0, 134,4, 134,9, 144,3, 149,0, 149,6, 152,0, 153,2.

Por detección, en el compuesto (VII), el contenido de C era del 68,53%, el contenido de H era del 5,98%, el contenido de N era del 15,85%, y la fórmula molecular era C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (por cálculo, el contenido de C es del 68,42%, el contenido de H es del 5,93% y el contenido de N es del 15,96%).

LCMS: 527,3 (M + H).

## Ejemplo 10: Síntesis del compuesto (VIII)

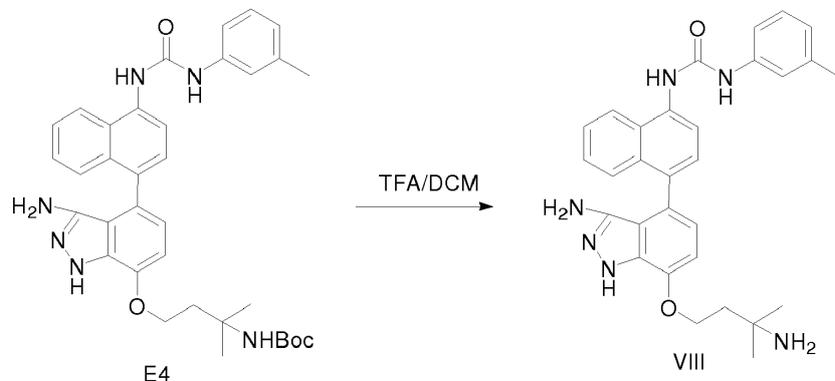
## Etapa 1: Síntesis del intermedio E4



El compuesto E3, el compuesto D y el catalizador de Pd (el mismo que en el ejemplo 9) se añadieron a un matraz de tres cuellos de 50 ml, respectivamente, y se ejecutó 3 veces el desplazamiento con nitrógeno. Se le añadieron THF y solución acuosa de carbonato de potasio por un inyector. La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 horas en un baño de aceite. Se le añadió agua para parar la reacción. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se fusionaron, se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron por diatomita, se concentraron hasta secarlas completamente y se purificaron por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1-10/1), se purificaron de nuevo por cromatografía en columna en función del color y la pureza, para dar un

producto en el punto (DCM/MeOH = 20/1-10/1, Rf = 0,2) que se concentró hasta secarlo completamente y se maceró con EP/AE = 2/1 para dar 0,87 g de un sólido blanquecino, a saber, el intermedio E4.

Etapa 2: Síntesis del compuesto (VIII)



5 El compuesto E4 (0,77 g) preparado de acuerdo con la etapa 1 se añadió con 10 ml de diclorometano y se quedaron sin disolver una gran cantidad de sólidos. Se le añadieron a temperatura ambiente 5 ml de ácido trifluoroacético y la solución se disolvió para hacerla transparente. El sistema se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío hasta secarla completamente y se le añadió al residuo una solución acuosa de carbonato de potasio para ajustar el pH para que fuera >10. La solución se extrajo con diclorometano/metanol = 2/1, se secó con sulfato de sodio, se filtró para retirar el sulfato de sodio, se concentró hasta secarla completamente y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1-2/1) para recoger el producto en un punto (DCM/MeOH = 5/1, Rf = 0,2) que se concentró para dar 0,6 g de un sólido grisáceo. Se confirmó por RMN que el sólido era el compuesto del producto deseado (VIII) y se purificó de nuevo por cromatografía en columna para dar 450 mg de producto deseado blanquecino, pureza por HPLC del 97,2%.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 1,40 (s, 6H), 2,17 (t, J = 6,4, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,35 (t, J = 6,4, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33-7,63 (m, 5H), 7,94 (w, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 11,84 (w, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 21,7, 26,1, 39,1, 53,2, 64,1, 106,4, 114,3, 115,9, 117,5, 119,1, 121,1, 122,5, 123,0, 125,9, 126,2, 126,7, 126,8, 127,7, 129,2, 131,9, 133,0, 133,7, 134,8, 138,4, 140,4, 149,1, 153,7, 159,1.

20 Por detección, en el compuesto (VIII), el contenido de C era del 70,95%, el contenido de H era del 6,55%, el contenido de N era del 16,35%, y la fórmula molecular era C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (por cálculo, el contenido de C es del 70,84%, el contenido de H es del 6,34% y el contenido de N es del 16,53%).

LCMS: 509,3 (M + H).

25 **Análisis *in vitro* de la inhibición que los derivados de naftilurea según la presente invención ejercen sobre la actividad tirosina cinasa de los receptores VEGFR2 y PDGFR-β**

1. Método del experimento

Ensayo inmunoenzimático (ELISA)

Principales instrumentos

Lector de microplaca de tipo longitud de onda ajustable (Molecular Devices SPECTRAMAX190)

30 Principales reactivos

Muestras problema: una serie de compuestos II-VI de ejemplo de la realización 1, diluidos a la concentración deseada con el solvente DMSO antes de su uso;

Grupo de control: Sorafenib (Su11248);

35 Las tirosina cinasas VEGFR2 (KDR), c-Kit expresadas con el uso del sistema de expresión de baculovirus de insectos y purificadas por afinidad por columna de Ni-NTA, y cumplen los requisitos experimentales por detección;

Tirosina cinasa PDGFR-β (MILLIPORE);

Sustrato de la reacción de la cinasa poli(Glu, Tyr, 4:1) (SIGMA);

Anticuerpo monoclonal antifosfotirosina PY99 (SANTA CRUZ);

Anti-IgG de conejo de cabra marcado con peroxidasa de rábano picante (CALABIOCHEM);

ATP, DTT, OPD (AMRESCO);

Placa marcada con enzimas (CORNING);

Sorafenib (LC LABORATORIES);

5 Otros reactivos fabricados en China.

Procedimientos experimentales

(1) El sustrato de la reacción de la cinasa poli(Glu, Tyr, 4:1) se diluyó a 20 µg/ml con PBS libre de iones de potasio y la placa marcada con enzima se revistió con el sustrato, se hizo reaccionar a 37 °C durante 12-16 h y, a continuación, se retiró el líquido de los pocillos.

10 (2) La placa marcada con la enzima se lavó tres veces con T-PBS, 10 min cada vez.

(3) La placa marcada con la enzima se secó a 37 °C en un secador.

(4) Las muestras problema se añadieron a los pocillos de la placa revestida con la enzima de marcación: Las muestras problema se formularon primero para ser una solución concentrada a 10<sup>-2</sup> M con DMSO y luego se diluyeron a la concentración necesaria con el tampón de reacción antes de su uso, se añadió en los pocillos del experimento para alcanzar la correspondiente concentración final en un sistema de reacción de 100 µl. Mientras tanto, se crearon pocillos de control positivo y se les añadió el compuesto Sorafenib. El resto de las soluciones concentradas se conservaron a -20 °C después del subenvasado.

(5) Adición de ATP y la tirosina cinasa analizada: se le añadió la solución de ATP (la concentración final del ATP es 5 µM) diluida con el tampón de reacción y a continuación se le añadió la tirosina cinasa analizada diluida con el tampón de reacción. El volumen total del sistema de reacción era de 100 µl. Mientras tanto, se crearon los pocillos de control negativo y los pocillos de control sin enzima.

(6) El sistema de reacción se colocó en una caja húmeda, se hizo reaccionar a 37 °C sobre una bandeja agitadora durante 1 hora con la condición de que la luz estaba prohibida y, después de la reacción, la placa se lavó tres veces con T-PBS.

25 (7) Se le añadió el anticuerpo PY99 a 100 µl/pocillo y se hizo reaccionar a 37 °C sobre una bandeja agitadora durante 30 minutos. La placa se lavó tres veces con T-PBS.

(8) Se le añadió anti-IgG de ratón de oveja marcado con peroxidasa de rábano picante a 100 µl/pocillo, y se hizo reaccionar a 37 °C sobre una bandeja agitadora durante 30 minutos. La placa se lavó tres veces con T-PBS.

30 (9) Se le añadió la solución colorante con OPD a 100 µl/pocillo y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1-10 minutos con la condición de que la luz estaba prohibida.

(10) Se le añadieron 50 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 2 M para terminar la reacción y se midió un valor de A490 mediante una microplaca de tipo longitud de onda ajustable (Molecular Devices SPECTRAMAX190).

(11) El índice de inhibición de la muestra se obtuvo con la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de inhibición de la muestra \%} = \left( 1 - \frac{\text{Valor de DO del compuesto} - \text{Valor de DO del pocillo de control sin enzima}}{\text{Valor de DO del pocillo de control negativo} - \text{Valor de DO del pocillo de control sin enzima}} \right) \times 100\%$$

35 2. Resultados experimentales

Los resultados de inhibición que del compuesto (III) al compuesto (VIII) típicos de ejemplo ejercen sobre la actividad tirosina cinasa del receptor DKR y la tirosina cinasa del receptor PDGFR-β se muestran en las siguientes tabla 1 y tabla 2, respectivamente.

Tabla 1: Inhibición que los compuestos ejercen sobre la actividad tirosina cinasa del VEGFR2

Compuesto	Promedio de la IC50 (nM)	Valor de DE
Compuesto (III)	5,1	2,5
Compuesto (IV)	4,3	1,7
Compuesto (V)	30,4	14,3
Compuesto (VI)	47,8	3,7
Compuesto (VII)	48,3	0,3
Compuesto (VIII)	21,0	10,2
Sorafenib (control positivo)	11,1	4,6

Tabla 2: Inhibición que los compuestos ejercen sobre la actividad tirosina cinasa del PDGFR- $\beta$ 

Compuesto	Promedio de la IC50 (nM)	Valor de DE
Compuesto (III)	25,4	13,1
Compuesto (IV)	6,7	1,6
Compuesto (V)	16,3	7,0
Compuesto (VI)	45,4	3,2
Compuesto (VII)	105,9	21,1
Compuesto (VIII)	154,8	57,1
Sorafenib (control positivo)	18,4	8,6

- 5 Los experimentos farmacológicos de más arriba se realizaron en el Instituto de Materia Médica de Shanghai, Academia China de Ciencias. El valor de IC50 + DE y el índice de inhibición eran los valores promedio de 3 o 4 experimentos llevados a cabo en diferentes momentos, respectivamente, en donde cada muestra analizada se analizó al menos 2 dos veces en cada experimento.

Los resultados experimentales de más arriba confirmaron que:

- 10 1. Los derivados de naftilurea de la presente invención pueden inhibir significativamente la fosforilación de las tirosina cinasas de los receptores VEGFR2 y PDGFR- $\beta$  a nivel molecular, y son nuevos inhibidores de la tirosina cinasa.
- 15 2. En los compuestos enumerados, la IC50 de inhibición del compuesto (IV) que tenía la actividad más elevada ejercida sobre la actividad tirosina cinasa de VEGFR2 era de 4,3 nM, que era 2,6 veces la del control positivo con Sorafenib (IC50 = 11,1 nM). La IC50 de inhibición que el compuesto (IV) ejercía sobre la actividad tirosina cinasa de PDGFR- $\beta$  era de 6,7 nM, que era 2,7 veces la del grupo de control positivo con Sorafenib (IC50 = 18,4 nM). El fármaco de control, el Sorafenib, tiene la acción más fuerte de esta misma clase de medicamentos en el mercado actual. Se había demostrado que los compuestos con la mayor actividad biológica se pueden hallar en esta serie de compuestos.
- 20 3. La IC50 de inhibición que el compuesto (V) ejercía sobre la actividad tirosina cinasa del PDGFR- $\beta$  era de 16,3 nM, que era ligeramente mayor que la del grupo del control positivo con Sorafenib (IC50 = 18,4 nM). Este compuesto tiene un átomo de nitrógeno con una alcalinidad fuerte en la cadena lateral. En la prueba de hidrosolubilidad (22 °C, mezclado por ultrasonidos durante 24 horas, pH 5,5, promedio de dos experimentos), la solubilidad del compuesto (V) era obviamente mejor que la del compuesto (III) y la del compuesto (IV) sin una cadena lateral alcalina. La hidrosolubilidad del compuesto (V) era considerablemente mejor que la del compuesto (III) y era 6,9 veces la del compuesto (IV), tal y como se muestra en la tabla 3 que indica que los derivados con cadenas laterales de gran
- 25 alcalinidad tenían la ventaja de una mejor hidrosolubilidad.

Tabla 3

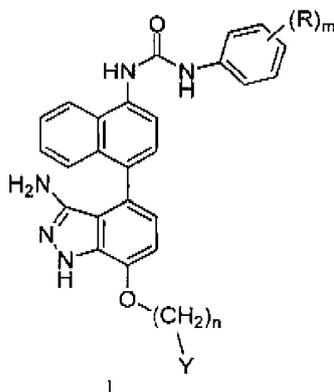
Compuesto	Compuesto (III)	Compuesto (IV)	Compuesto (V)
Hidrosolubilidad	Sin detectar	$9,25 \times 10^{-5}$ mg/ml	$6,4 \times 10^{-4}$ mg/ml

5 Los experimentos de más arriba demostraron que: la clase de los compuestos de 1-naftilurea de la presente invención  
 puede actuar selectivamente sobre proteínas específicas, los receptores con actividad tirosina cinasa, y es una nueva  
 clase de inhibidores multidiana de tirosina cinasas, se pueden utilizar en medicamentos para tratar las enfermedades  
 o los síntomas mediados por tirosina cinasas. Estos compuestos pueden conseguir el efecto de inhibir el crecimiento,  
 la proliferación y la metástasis de las células tumorales al actuar sobre los receptores VEGFR2 y PDGFR e inhibir de  
 10 manera selectiva y eficaz la fosforilación de la tirosina cinasa del receptor para bloquear la transducción de señales  
 en las células anómalas. Mientras tanto, estos compuestos pueden conducir a la muerte de las células tumorales al  
 bloquear la formación de vasos sanguíneos nuevos en el tumor, con lo que se bloquea el suministro de sangre y de  
 nutrientes que se necesitan para el crecimiento del tumor. Además, la expresión de los receptores VEGFR2 y PDGFR  
 se limita principalmente a las células proliferativas del endotelio vascular y a las células de la pared vascular y, por lo  
 15 tanto, con respecto a los medicamentos citotóxicos, la acción selectiva sobre el receptor del factor de crecimiento del  
 endotelio vascular y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas para el tratamiento de los tumores  
 puede tener ventajas, tales como gran selectividad, gran especificidad y poca toxicidad, etc. Además, los compuestos  
 de naftilurea (compuesto (II)) de la presente invención se pueden utilizar en medicamentos para tratar la degeneración  
 macular senil o la retinopatía diabética acompañada de neovascularización patológica, y puede impedir la pérdida de  
 20 visión ocasionada por la hemorragia coroidea o retiniana y la deformidad cicatricial inducida por la neovascularización  
 patológica al inhibir la fosforilación del la tirosina cinasa del receptor VEGFR2 en las membranas de las células  
 endoteliales de la neovascularización patológica y en las lesiones, y la fosforilación de la tirosina cinasa del receptor  
 PDGFR- $\beta$  en las membranas de las células periteliales de la pared vascular.

Según la presente invención, las enfermedades dependientes de tirosina cinasa incluyen neoplasias malignas y  
 enfermedades oculares acompañadas por la neovascularización patológica. Las neoplasias incluyen, pero sin limitarse  
 a ellas, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de colon, tumores estromáticos digestivos, cáncer de pulmón,  
 25 cáncer de mama, cáncer de páncreas, tumor neuroglial, cáncer linfático, fibrosarcoma, cáncer de ovario, leucemia y  
 cáncer de próstata, etc. Las enfermedades oculares incluyen degeneración macular senil, retinopatía diabética y  
 similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de naftilurea que es un compuesto de fórmula I, y una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato del mismo,



5

en la fórmula I,

R se selecciona del grupo que consiste en: halógeno; hidroxilo; sulfhidrilo; ciano; amino o amino sustituido con alquilo; nitrilo; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, amino sustituido con alquilo y nitrilo; alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, amino sustituido con alquilo y nitrilo; COR<sub>5</sub>; CONHR<sub>6</sub>; COOR<sub>7</sub>; NHCOR<sub>8</sub>; OCOR<sub>9</sub>; en donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir o sustituido con halógeno;

10

M es un entero entre 0 y 5;

N es un entero entre 1 y 5;

15

Y se selecciona del grupo que consiste en: heterociclo de cinco o seis miembros que contiene N y/u O; CHR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>NH<sub>2</sub>.

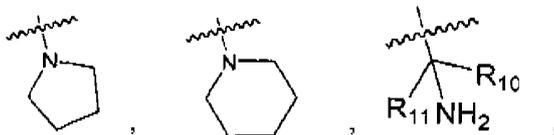
2. El derivado de naftilurea según la reivindicación 1, caracterizado por que, en la fórmula I, R se selecciona del grupo que consiste en: fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, sulfhidrilo, ciano, amino, metilamino, etilamino, nitrilo, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, hidroximetilo, mercaptometilo, C(=O)CH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(=O)NHCH<sub>3</sub>, C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHC(=O)OCH<sub>3</sub>, NHC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

20

3. El derivado de naftilurea según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que m es 1 o 2.

4. El derivado de naftilurea según la reivindicación 1, caracterizado por que n es 2 o 3.

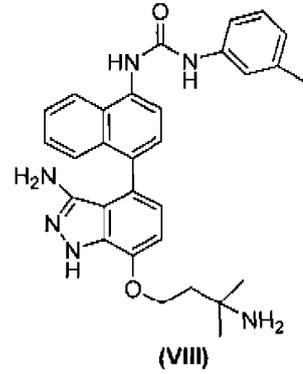
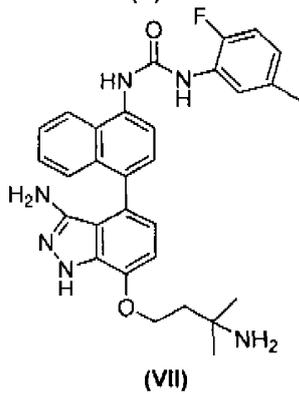
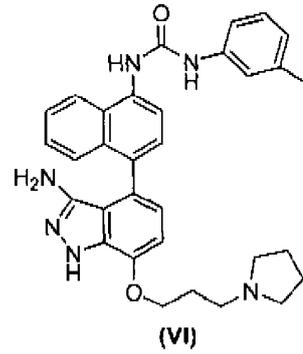
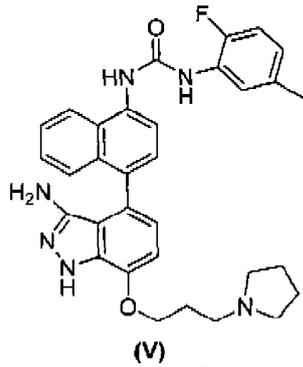
5. El derivado de naftilurea según la reivindicación 1 o 4, caracterizado por que Y se selecciona del grupo que consiste en:



25

en donde, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, metilo sustituido con halógeno, etilo sustituido con halógeno, propilo o propilo sustituido con halógeno.

6. El derivado de naftilurea según la reivindicación 1, caracterizado por que el derivado de naftilurea se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos, y una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato del mismo,



7. Uso del derivado de naftilurea según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de fármacos para el tratamiento de enfermedades cancerosas y la pérdida de visión.

- 5 8. Medicamento para ser usado en el tratamiento de enfermedades cancerosas y la pérdida de visión, caracterizado por que los constituyentes eficaces del medicamento contienen el derivado de naftilurea según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 al menos.