

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 556**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014** **E 17186012 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3266782**

54 Título: **Antagonistas fluorados de integrina**

30 Prioridad:

07.02.2013 US 201361762087 P
06.11.2013 US 201361900706 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
29.05.2020

73 Titular/es:

SCIFLUOR LIFE SCIENCES, INC. (100.0%)
300 Technology Square, Level 2
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

ASKEW, BEN, C.;
HEIDEBRECHT, RICHARD, W.;
FURUYA, TAKERU;
DUGGAN, MARK, E. y
EDWARDS, D., SCOTT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 763 556 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

Antagonistas fluorados de integrina

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio del documento U.S.S.N. 61/762.087, presentado el 7 de febrero de 2013, y el documento U.S.S.N. 61/900,706, presentado el 6 de noviembre de 2013.

Antecedentes de la invención

10 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la principal causa de ceguera en personas mayores de 55 años; y la retinopatía diabética (DR) es la principal causa en personas menores de 55 años (Klein, 1994; Williams, 2004). Ambas enfermedades se caracterizan por un nuevo crecimiento de vasos sanguíneos - neovascularización corooidal en la AMD y la neovascularización retiniana en la DR (Freund, 1993; Speicher, 2003; Zabin, 2004). El edema macular ocurre cuando los depósitos de líquidos y proteínas se acumulan sobre o debajo de la mácula del ojo (un área central amarilla de la retina) y hacen que se espese y se hinche (edema). El edema macular diabético (DME) es causado de manera similar por derrames de capilares maculares. El DME es la causa más común de pérdida visual tanto en la DR proliferativa como no proliferativa. La trombosis de la vena central de la retina (CRV) y sus ramificaciones es la segunda patología vascular más prevalente después de la DR, y resulta en una disminución abrupta de la agudeza visual y se acompaña de edema macular. Por lo tanto, los tratamientos antiangiogénicos son útiles para combatir todas estas condiciones.

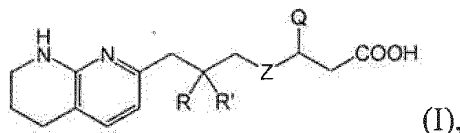
20 Se ha demostrado que las integrinas α_v están implicadas en la angiogénesis ocular. La expresión de integrinas α_v está sobreexpresada en diversas enfermedades o condiciones, tales como AMD y DR, y en modelo de ratón de retinopatía inducida por oxígeno (OIR) o modelo de retinopatía del prematuro (ROP) (Takagi, 2002). Además, $\alpha_v\beta_3$ se expresa en nuevos vasos después de la fotocoagulación, pero no en vasos coroides normales, en el modelo de neovascularización corioidea inducida por láser para la AMD (Kamizuru, 2001). Se ha demostrado que la administración de antagonistas de integrinas α_v , tales como un péptido RGD cíclico, inhibe la neovascularización retiniana y corooidal (Friedlander, 1996; Chavakis, 2002; Luna, 1996; Riecke, 2001; Yasukawa, 2004).

25 Inhibidores de angiogénesis dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), otros factores de crecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), quimioquinas (por ejemplo, IL8, SDF1, G-CSF) receptores (por ejemplo, CXCR1, FGF-R, P1GFR, PDGFR, receptores Tie), mediadores intracelulares (por ejemplo, c-kit quinasa, PI3 quinasa, PKC) y mediadores extracelulares (por ejemplo, integrinas, cadherinas), así como inhibidores de objetivos proangiogénicos (por ejemplo, fosfoinositida 3 quinasa), se han investigado para el tratamiento de AMD y DR. Sin embargo, la aplicación de estos medicamentos es limitada debido a diversas preocupaciones, tales como la toxicidad y la complejidad de la administración. Además, los inhibidores de integrinas α_v probados o actualmente en ensayos clínicos para tratar AMD y DR no se desarrollan con éxito debido a una farmacocinética ocular deficiente y/o altos niveles de excipiente/vehículo (por ejemplo, cloruro de benzalconio y manitol) que se sabe que causan daño al ojo.

35 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad por compuestos, composiciones y métodos mejorados para tratar AMD, DR, DME y edema macular después de la oclusión de la vena retiniana, que sean seguros, efectivos y administrados de manera conveniente. La presente invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona nuevos compuestos fluorados que son antagonistas de la integrina α_v , que tienen la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en a) un antagonista de integrina $\alpha_5\beta_1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, e) un inhibidor de Flk-1/KDR, Flt -1, Tck/Tie-2, o Tic-1, y f) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en a) un antagonista de integrina $\alpha 5\beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, y e) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos.

En un aspecto, el compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra tópicamente.

La presente invención proporciona también un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por una integrina αv en un sujeto.

En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis. En un aspecto adicional, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis ocular.

La enfermedad o condición puede ser una enfermedad o condición mediada por integrinas $\alpha v\beta 3$ y/o $\alpha v\beta 5$. En un aspecto, la enfermedad o condición es la degeneración macular. En un aspecto, la enfermedad o condición es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En un aspecto, la enfermedad o condición es la retinopatía diabética (DR). En un aspecto, la enfermedad o condición es el edema macular diabético (DME). En un aspecto, la enfermedad o condición es edema macular después de la oclusión de la vena retiniana (RVO).

La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención, en combinación con una o más terapias, para uso en un método de tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por una integrina αv en un sujeto. En un aspecto, la enfermedad o condición está mediada por una integrina $\alpha v\beta 3$ y/o $\alpha v\beta 5$. En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis. En un aspecto adicional, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis ocular. En un aspecto, la terapia es una terapia anti-VEGF. En un aspecto adicional, la terapia anti-VEGF se inyecta por vía intravítrea.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, primarán la presente especificación, incluidas las definiciones.

Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

Las referencias citadas en el presente documento no se admiten como estado de la técnica de la invención reivindicada. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Un gráfico de barras que muestra los recuentos de vasos sanguíneos (puntaje) en el ensayo de CAM de pollo,

Figura 2. Un gráfico de barras que muestra la distribución ocular y en plasma del Compuesto A1 en conejo.

Figura 3. Un gráfico de barras que muestra la distribución ocular y en plasma del Compuesto A2 en conejo.

Figura 4. Un gráfico de barras que muestra la distribución ocular y en plasma del Compuesto A3 en conejo.

Figura 5. Imágenes representativas de angiografía de fluoresceína (FA) del ojo el día 35 en animales después de la administración tópica dos veces al día de (A) 50 μ l del Compuesto A1, (B) 50 μ l del Compuesto A2, (C) 50 μ L del vehículo.

Descripción detallada de la invención

Se cree que una amplia variedad de enfermedades y condiciones se pueden tratar o prevenir inhibiendo procesos mediados por integrinas αv . Por lo tanto, los antagonistas de integrinas αv representan una clase útil de fármacos para tratar o prevenir esas enfermedades y condiciones. Las integrinas son proteínas transmembrana heterodiméricas a través de las cuales se unen las células y se comunican con las matrices extracelulares y otras células. Las integrinas αv son receptores clave implicados en la mediación de la migración celular y la angiogénesis. Los antagonistas de las integrinas $\alpha v\beta 3$ y $\alpha v\beta 5$ son útiles para tratar y prevenir la resorción ósea, la osteoporosis, la restenosis vascular, la retinopatía diabética, la degeneración macular, la angiogénesis, la aterosclerosis, la

inflamación, la enfermedad viral, el crecimiento tumoral y la metástasis.

También se ha encontrado que las integrinas α_v están implicadas en la angiogénesis ocular, un proceso que puede conducir a diversas enfermedades oculares, tales como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética (DR), el edema macular diabético (DME), y edema macular después de la oclusión de la vena retiniana (RVO) (Freund, 1993; Speicher, 2003; Zarbin, 2004). Factores de crecimiento proangiogénicos, incluyendo VEGF y FGF, están sobreexpresados en AMD y DR, que, a su vez, estimulan la expresión de la integrina α_v . En el modelo de ratón bien establecido de retinopatía inducida por oxígeno (OIR) o el modelo de retinopatía del prematuro (ROP), las integrinas α_v y el ligando osteopontina se sobreexpresan en células endoteliales neovasculares durante el pico de crecimiento de vasos retinianos (Takagi, 2002). Se ha demostrado que los péptidos cíclicos que imitan el motivo de unión arginina-glicina-asparagina (RGD), a través de los cuales las integrinas α_v se unen a sus ligandos de matriz extracelular, inhiben la neovascularización retiniana en el modelo OIR de ratón por diversas vías de administración (por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal, periocular o tópica) (Friedlander, 1996; Chavakis, 2002; Luna, 1996; Riecke, 2001). Además, en el modelo de neovascularización coroidea inducida por láser (ratas), un modelo bien aceptado para AMD, las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y el factor de von Willebrand se expresan en células endoteliales de nuevos vasos después de la fotocoagulación, pero no en vasos coroides normales (Kamizuru, 2001). En este modelo, la inyección intravítrea de un péptido RGD cíclico reduce significativamente el desarrollo de la neovascularización coroidal (Yasukawa, 2004). En humanos, la expresión de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, que no se expresa en el tejido retinal normal, se observa en células vasculares en los ojos de pacientes con DR (Friedlander, 1996; Luna, 1996), y los altos niveles de expresión de $\alpha_v\beta_5$ se observan principalmente en tejidos oculares en pacientes con AMD (Friedlander, 1996).

Las enfermedades o condiciones de la retina (que se localizan en la parte posterior del ojo), que incluyen degeneración macular, DR, DME y edema macular después de RVO, son muy difíciles de tratar mediante administración sistémica (por ejemplo, administración oral, intravenosa, intranasal o por inhalación) porque la retina es de difícil acceso desde la circulación sistémica debido a la barrera hematorretiniana. Por lo tanto, los tratamientos actualmente aprobados (por ejemplo, proteínas anti-VEGF o un aptámero anti-VEGF químicamente modificado) para la degeneración macular, DME y edema macular después de RVO deben administrarse repetidamente mediante inyección intraocular (administración intravítrea).

Se han investigado muchos inhibidores de angiogénesis dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, el aptámero de VEGF, pegaptanib y los anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de VEGF o VEGF (VEGFR), bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) para el tratamiento de AMD y DR. Sin embargo, solo pegaptanib, ranibizumab, aflibercept están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Además, todos los fármacos dirigidos a VEGF deben administrarse por inyección intravítrea para tratar la AMD o la DR. La inyección intravítrea requiere anestesia adecuada y un microbicida de amplio espectro, y la inserción de una aguja de jeringa en el ojo usando condiciones asépticas, por lo que es necesario que la administración se realice en el consultorio de un médico. Por ejemplo, la sección de dosificación y administración del prospecto del empaque de ranibizumab describe los complejos requisitos para administrar el medicamento de una manera segura y efectiva: todos los contenidos del vial de ranibizumab se retiran a través de una aguja de filtro calibre 19 de 5 micras unida a jeringa de tuberculina de 1 cc bajo una técnica aséptica; la aguja del filtro debe desecharse después de retirar el contenido del vial y debe reemplazarse con una aguja estéril de calibre 30 x 1.27 cm (1/2 pulgada) para la inyección intravítrea; el contenido debe ser expulsado hasta que la punta del émbolo esté alineada con la línea que marca 0,05 mL en la jeringa; el procedimiento de inyección intravítrea se debe llevar a cabo bajo condiciones asépticas controladas (por ejemplo, usando guantes estériles, un paño estéril y un espéculo estéril del párpado).

Además de las limitaciones y restricciones prácticas relacionadas con la necesidad de una inyección intravítrea en el tratamiento de enfermedades oculares, los fármacos dirigidos a VEGF solo abordan la angiogénesis promovida por VEGF, pero no la angiogénesis promovida por otros factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El direccionamiento a moléculas angiogénicas diferentes de, o además de VEGF, puede revelar inhibidores más eficaces y más seguros de la neovascularización intraocular. Los objetivos potenciales incluyen factores de crecimiento (por ejemplo, angiopoyetina, FGF, HGF, IGF-1, PDGF-B, PIGF), quimioquinas (por ejemplo, IL8, SDF1, G-CSF), receptores (por ejemplo, CXCR1, FGF-R, PIGFR, PDGFR, receptores Tie), mediadores intracelulares (por ejemplo, c-kit quinasa, PI3 quinasa, PKC) y mediadores extracelulares (por ejemplo, integrinas, cadherinas). Varios fármacos que no se dirigen selectivamente al VEGF han demostrado eficacia antiangiogénica en los ojos: Pazopanib (que bloquea los PDGFR, c-Kit, FGFR y c-fms) suprime la neovascularización coroidea en modelos de ratón; y PKC412 (que bloquea las isoformas PKC, VEGF-R, PDGF-R y SCF-R) reduce el edema macular en diabéticos (Doukas, 2008; Takahashi, 2009; Campochiara, 2004). También se han estudiado los tratamientos que combinan la acción de las terapias dirigidas a VEGF con la inhibición de uno de estos otros factores de crecimiento. Por ejemplo, un ensayo clínico de fase 3 está probando la combinación de ranibizumab y el anticuerpo anti-PDGF diseñado E10030 (ClinTrials.gov, NCT01944839). Sin embargo, estas terapias están limitadas por cuestiones de seguridad y complejidad de administración, tales como la toxicidad hepática observada después de la administración oral de PKC412 y la administración intravítrea de ranibizumab y E10030.

Otro enfoque para tratar o prevenir enfermedades oculares es dirigir selectivamente a un objetivo proangiogénico distinto, tal como PI3K. Un inhibidor de PI3K de amplio espectro LY294002 suprime la neovascularización retinal o

coroidea después de la inyección intraocular en roedores (Yang, 2009). Tratamientos alternativos adicionales para AMD y DR que involucran la administración intravítrea de varios inhibidores de molécula pequeña que evitan la angiogénesis (por ejemplo, antagonistas del receptor de fibronectina, JSM6427 (ClinTrials.gov, NCT00536016) y ATN-161 (Wang, 2011), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa endotelial vascular (ClinTrials.gov, NCT01702441) y los inhibidores de mTOR, sirolimus y Palomar 529 (Jacot, 2011) se están siendo probados en animales o en ensayos clínicos. Además, se ha demostrado que las terapias combinadas que implican múltiples focos de vías proangiogénicas con varios inhibidores selectivos (por ejemplo, la combinación de terapia angiostática con un aptámero de VEGF, un antagonista de integrina y un fragmento proteolítico de triptófano ARNt sintetasa) inhiben la angiogénesis ocular (Dorrell, 2007). A pesar de estos estudios y ensayos clínicos, no se informó ningún tratamiento con un perfil favorable de eficacia y seguridad.

Los recientes avances en la tecnología de administración de fármacos, que incluyen formulación, química de polímeros, nanotecnología, dispositivos de microfármacos y avances quirúrgicos, han ofrecido nuevas opciones y oportunidades para la administración tópica de fármacos oculares. Estas tecnologías incluyen el uso de hidrogeles, polímeros mucoadhesivos, ciclodextrinas, formulaciones de nanocompuestos, nanopartículas micelares y lipídicas, niosomas, microemulsiones, microesferas y formación de derivados de profármacos. Por ejemplo, se han utilizado nanocompuestos para administrar Diclofenaco (Cao, 2011) y se ha demostrado que la administración tópica de Nepafenac reduce la extensión de la microangiopatía en modelos animales de DR (Kern, 2007) y la retinopatía inducida por oxígeno (Yanni, 2010). Además, la tecnología de nanopartículas se ha empleado para mejorar la penetración superficial de compuestos hidrófobos como los glucocorticoides en las estructuras oculares posteriores (Diebold, 2010) y la inyección de nanopartículas en el vítreo ha demostrado localización intrarretinal durante varios meses después de la dosificación inicial y, por lo tanto, puede utilizarse como un depósito de liberación de fármacos localizado (Bourges, 2003). Se ha estudiado o se está investigando la administración tópica usando gotas oculares (por ejemplo, formulación para gotas oculares que comprende TG100572, que inhibe FGF, PDGF y VEGF (Doukas, 2008) o inhibidores de tirosina quinasa (TKI) (por ejemplo, sorafenib (WO2013/000909), antagonistas del receptor de bradiquinina (ClinTrials.gov, NCT01319487), o un agente antimicrobiano, escualamina (ClinTrials.gov, NCT01678963)). Sin embargo, ninguno de estos enfoques ha demostrado ser adecuado para reemplazar los tratamientos estándar actuales anti-VEGF que requieren inyección intravítrea.

La administración oral o tópica de fármacos que inhiben integrinas α_v (por ejemplo, inhibidor del pentapéptido cíclico de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, ciclo-RGDfV, cilengetide y el antagonista no peptídico $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$, JNJ-26076713 y EMD478761), por ejemplo, mediante un implante de un reservorio a base de alcohol polivinílico, ha sido probado o se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la AMD y DR (Friedlander, 1996; Santulli, 2008; Fu, 2007). Ciclo-RGDfV también se probó en un modelo de ratón de retinopatía del prematuro administrado mediante administración tópica (Riecke, 2000); sin embargo, el compuesto debe administrarse seis veces al día, debido a la escasa farmacocinética ocular del compuesto (es decir, la cantidad del compuesto que se distribuye a la retina después de la administración como gotas oculares, y luego mantiene una concentración retiniana adecuada entre las administraciones). Además, el péptido se formuló con altos niveles de cloruro de benzalconio y manitol, que se sabe que causan daño al ojo. Como resultado, la administración tópica no se ha desarrollado con éxito. Hasta la fecha, el enfoque más reciente para tratar la angiogénesis ocular es a través de la inyección intravítrea de ALG-1001 (un inhibidor del oligopéptido sintético de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_5\beta_1$), que no puede administrarse por vía tópica.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos fluorados, que son antagonistas de las integrinas α_v , particularmente las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$. Los compuestos de la presente invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir la resorción ósea, la osteoporosis, laestenosis vascular, la aterosclerosis, la inflamación, la enfermedad viral, el crecimiento tumoral o la metástasis. En particular, los compuestos de la presente invención o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y la composición farmacéutica que comprende los compuestos son eficaces en el tratamiento de la degeneración macular, DR, DME y edema macular después de la oclusión de la vena retiniana (RVO) cuando se administra tópicamente.

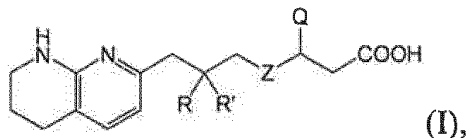
Los intentos anteriores de usar antagonistas de integrina de molécula pequeña mediante administración tópica no han tenido éxito porque esos compuestos carecen de las propiedades fisicoquímicas apropiadas (por ejemplo, lipofilia, tamaño molecular y área de superficie polar) para permitir la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de esos compuestos mediante una conveniente formulación y régimen de dosificación. Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención se distribuyen a la retina después de la administración tópica en cantidades terapéuticamente eficaces para inhibir la función de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ y así tratar o prevenir la angiogénesis retinal. Los compuestos de la presente invención tienen ventajas tales como proporcionar potencia mejorada, selectividad, penetración tisular, semivida y/o estabilidad metabólica, y una distribución exitosa a la retina en cantidades terapéuticamente efectivas mediante administración tópica conveniente a los ojos.

Hutchinson, John H. et al divulgan, en Journal of Medicinal Chemistry, 23 de octubre de 2003, vol. 46(22), p. 4790-4798, In Vitro and in Vivo Evaluation of a Potent $\alpha_v\beta_3$ Antagonist for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Coleman, P. J. et al divulgan, en Journal of Medicinal Chemistry, 23 de septiembre de 2004, vol. 47(20), p. 4829-2837, Discovery and Preclinical Evaluation of Potent $\alpha_v\beta_3$ Antagonists for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. EP 1 040 098 divulga antagonistas del receptor de integrina. El documento WO 02/07730 divulga

antagonistas del receptor de integrina alfa v.

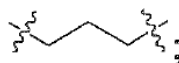
Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos fluorados de fórmula I:



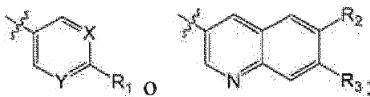
5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Z es



R y R' son cada uno H o R y R', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 o 4 miembros;

10 Q es



X es CH o N;

Y es CH o N;

15 R1 es alquilo C1-C4 sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor, o alcoxi C1-C6 sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de flúor; y

R2 y R3 son cada uno independientemente H, F, CH2F, CHF2 o CF3, con la condición de que uno de R2 y R3 no sea H,

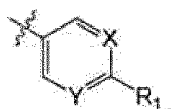
con la condición de que el compuesto de fórmula (I) contenga al menos un átomo de flúor.

20 Los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de flúor. En un aspecto, los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de flúor en el sustituyente R1. En otro aspecto, los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de flúor en el sustituyente R2 o R3. La fluoración en cualquier posición particular, tal como la presente en los compuestos de la invención, no se ha enseñado o sugerido.

En un aspecto, R y R' son cada uno H.

25 En otro aspecto, R y R', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 o 4 miembros. En un aspecto adicional, R y R', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 miembros. En una realización adicional, el anillo heterocíclico de 4 miembros es un anillo de oxetano. Por ejemplo, el anillo de oxetano es un anillo de oxetan-3-ilo o un anillo de oxetan-2-ilo.

En un aspecto, Q es



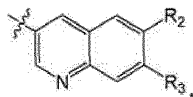
30 En un aspecto, X es N e Y es CH. En otro aspecto, X y Y son cada uno CH. En otro aspecto, X y Y son cada uno N.

En un aspecto, R1 es C1-C4 de cadena lineal o alquilo C3-C4 ramificado, y está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R1 es metilo, etilo, propilo o butilo, y está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R1 es metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R1 es CF3.

35 En otro aspecto, R1 es C1-C6 de cadena lineal o alcoxi C3-C6 ramificado, y está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7

átomos de flúor. En un aspecto adicional, R_1 es metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, y está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R_1 es metoxi sustituido con 0, 1, 2 o 3 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R_1 es OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$ u OCF_3 . En un aspecto adicional, R_1 es $OCHF_2$.

En otro aspecto, Q es



5

En un aspecto, R_2 es F. En un aspecto adicional, R_2 es F y R_3 es H. En otro aspecto, R_2 es CH_2F , CHF_2 o CF_3 .

En un aspecto, R_3 es F. En un aspecto adicional, R_3 es F y R_2 es H. En otro aspecto, R_3 es CH_2F , CHF_2 o CF_3 . En un aspecto adicional, R_3 es CF_3 . En un aspecto adicional, R_3 es CF_3 y R_2 es H.

En un aspecto, R_2 y R_3 son cada uno F.

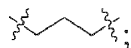
10 En un aspecto, Z es



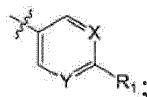
y Q es



15 En un aspecto adicional, Z es

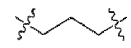


Q es

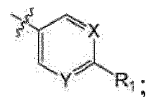


20 y X y Y son cada uno N. En un aspecto adicional, R_1 es metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor. En un aspecto adicional, R_1 es CF_3 .

En otro aspecto adicional, Z es

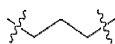


Q is

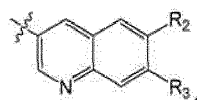


25 y X es N y Y es CH. En un aspecto adicional, R_1 es OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$ u OCF_3 . En un aspecto adicional, R_1 es OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, o OCF_3 . En un aspecto adicional, R_1 es $OCHF_2$.

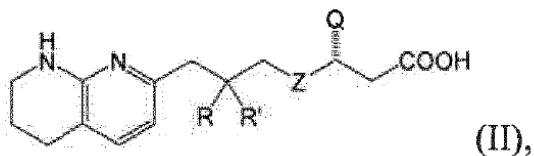
En un aspecto, Z es



y Q is



En un aspecto, un compuesto de la presente invención es de fórmula (II):



- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada una de las variables son como se definió anteriormente. Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula II, en donde las variables se ilustran en los diversos aspectos de la fórmula I anterior.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1

Comp. #	Estructura química
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	

En un aspecto, un compuesto de la presente invención se selecciona de los compuestos A2 y A3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención es el compuesto A2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un aspecto, un compuesto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, un compuesto de la presente invención es un solvato. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención es un hidrato.

10 En un aspecto, un compuesto de la presente invención inhibe la actividad de las integrinas α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a una concentración submicromolar, por ejemplo, por debajo de 1 μM , 0,8 μM , 0,6 μM , 0,5 μM , 0,2 μM o 0,1 μM .

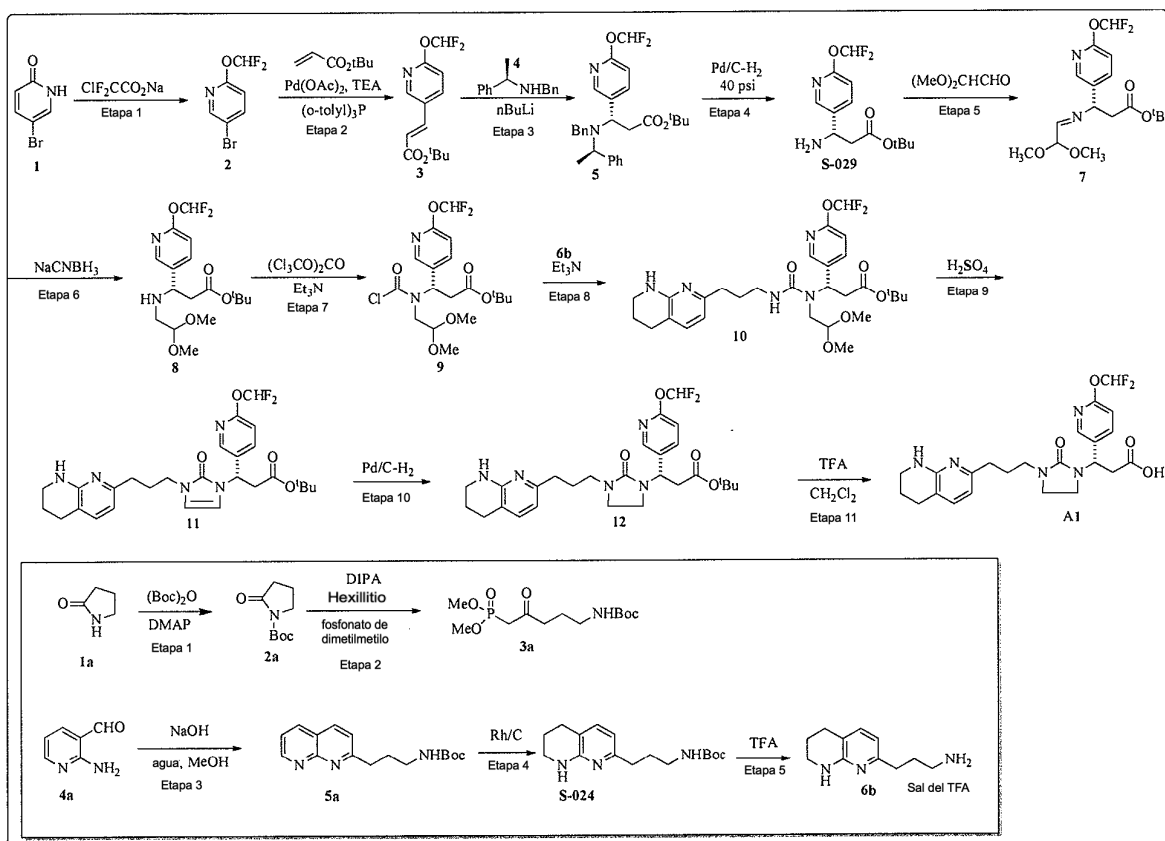
15 En un aspecto, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 2,0E-07 M usando un ensayo con células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HMVEC). En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 2,5E-08 M usando un ensayo con HMVEC. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a la vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 1,0E-08 M usando un ensayo con HMVEC. En un aspecto, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 2,5E-07 M usando un ensayo con células endoteliales microvasculares de pulmón de rata (RLMVEC). En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a la vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 3,5E-08 M usando un ensayo con RLMVEC. En un aspecto, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 2,0E-08 M usando un ensayo de células endoteliales aórticas de conejo (RAEC). En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención inhibe la adhesión celular a la vitronectina a través de la integrina α_v (por ejemplo, $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$) a o por debajo de una IC_{50} de 1,0E-08 M usando un ensayo con RAEC.

25 En un aspecto, un compuesto de la presente invención inhibe o disminuye la formación de vasos sanguíneos en un tejido u órgano, *in vivo* o *in vitro*. En un aspecto, un compuesto de la presente invención disminuye la formación de vasos sanguíneos por debajo del 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% o 5%, en comparación con aquel en un control no tratado. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención disminuye la formación de vasos sanguíneos por debajo del 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% o 5%, en comparación con aquel de un control no tratado. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención disminuye la formación de vasos sanguíneos por debajo del 40%, 30%, 20%, 10% o 5%, en comparación con aquel de un control no tratado. En un aspecto, el tejido es un tejido del ojo, tal como un tejido retinal. En un aspecto, el órgano es el ojo.

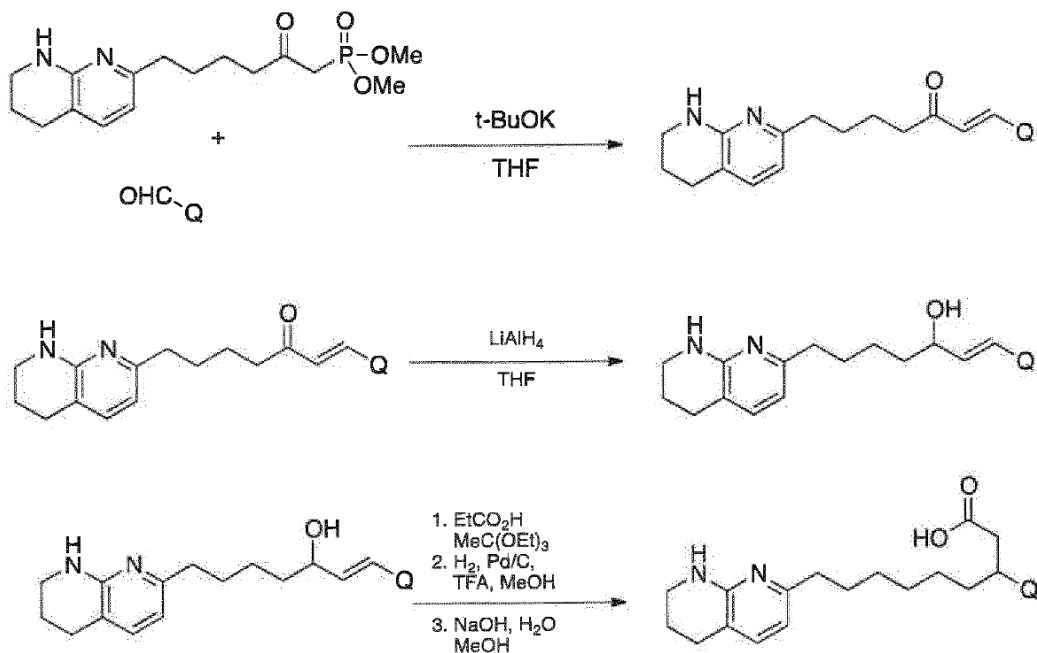
35 En un aspecto, un compuesto de la presente invención se distribuye eficientemente a la parte posterior del ojo, por ejemplo, retina, después de la administración tópica. En un aspecto, un compuesto de la presente invención se distribuye eficientemente a la retina en 12 horas, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas o 1 hora, después de la administración tópica en el ojo. En un aspecto adicional, un compuesto de la presente invención se distribuye eficientemente a la retina en 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas o 1 hora, después de la administración tópica en el ojo.

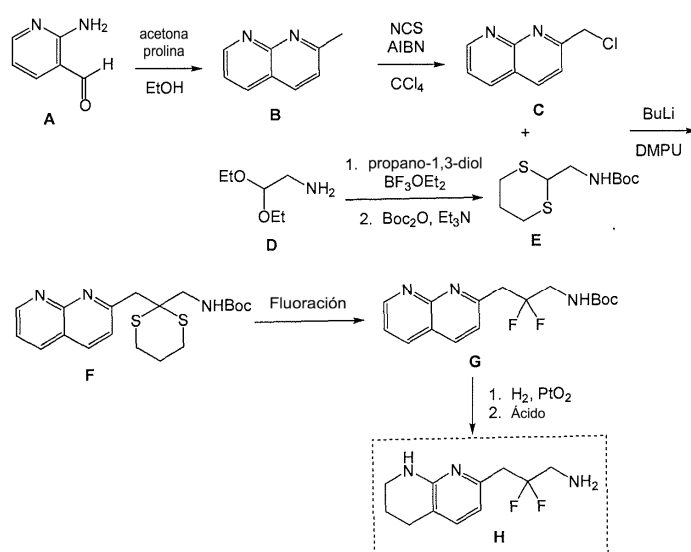
40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de cada una de las fórmulas descritas en este documento se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos siguientes a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que se pueden preparar usando procedimientos de la literatura. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención. Se entiende que los compuestos de la presente invención distintos de los ilustrados en los siguientes esquemas se pueden elaborar usando estos esquemas con modificaciones comúnmente conocidas en la técnica (por ejemplo, usando material de partida diferente, disolventes de reacción cambiantes o ajustando la duración o la temperatura de la reacción).

Esquema 1 (no de acuerdo con la presente invención)

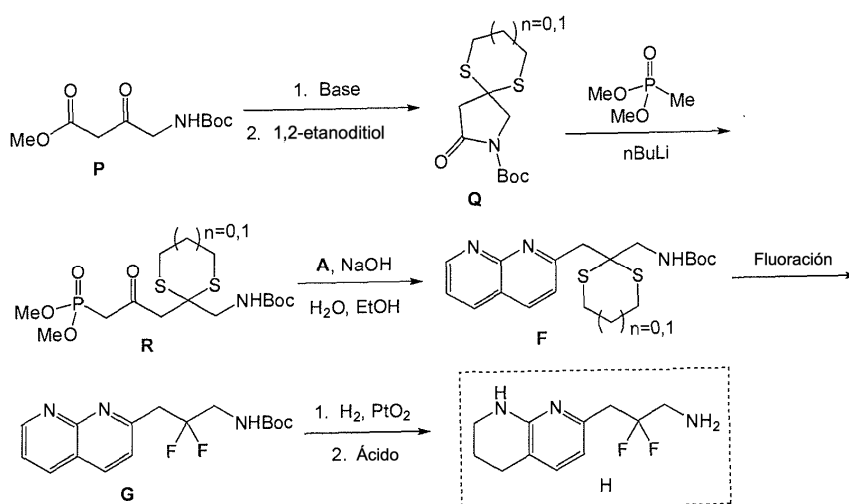


Esquema 2

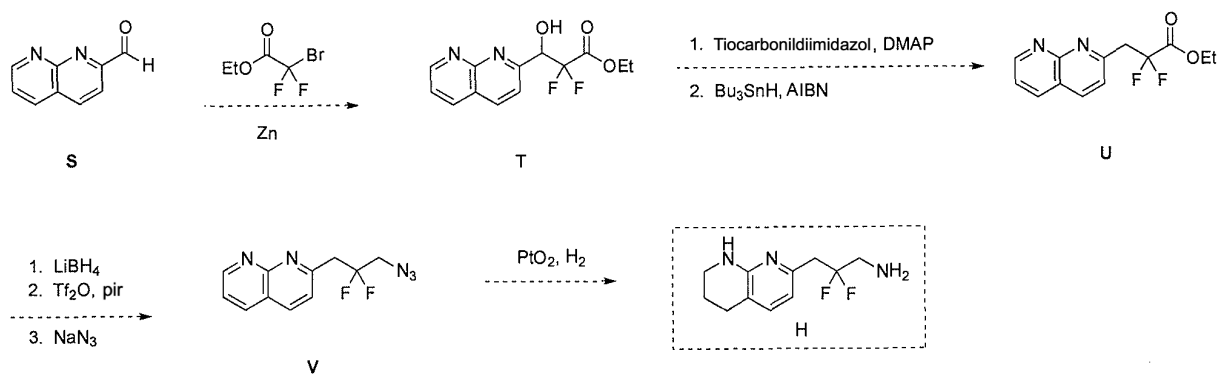




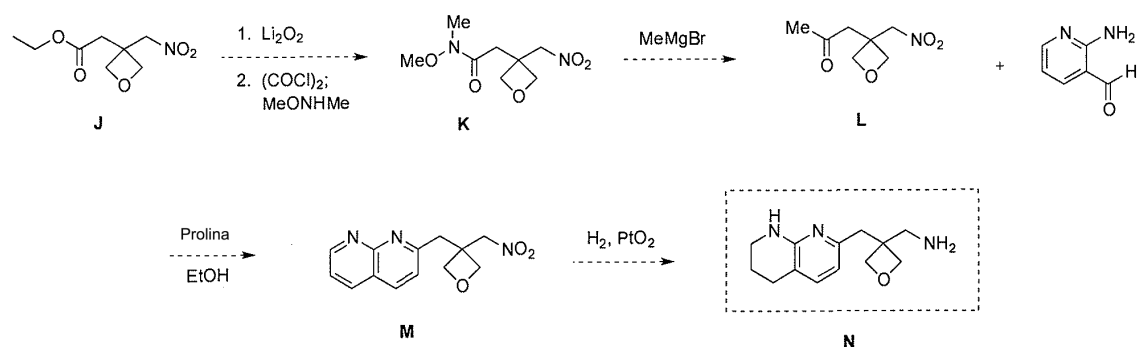
Esquema 4 (no de acuerdo con la presente invención)



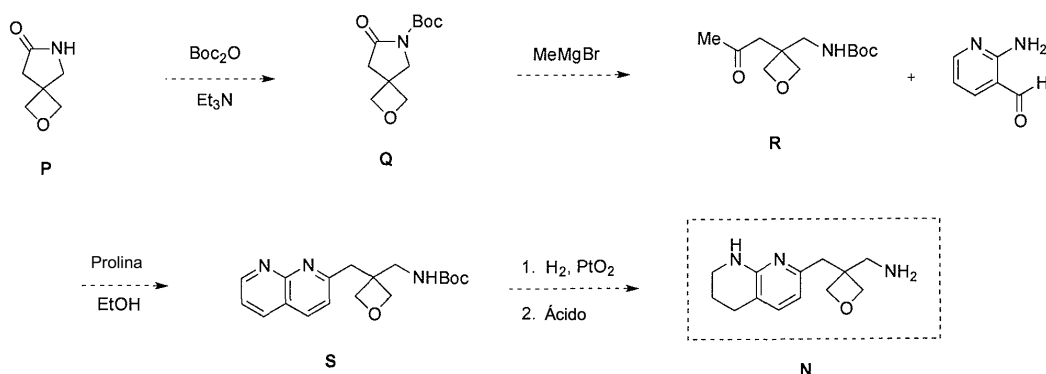
5 Esquema 5 (no de acuerdo con la presente invención)



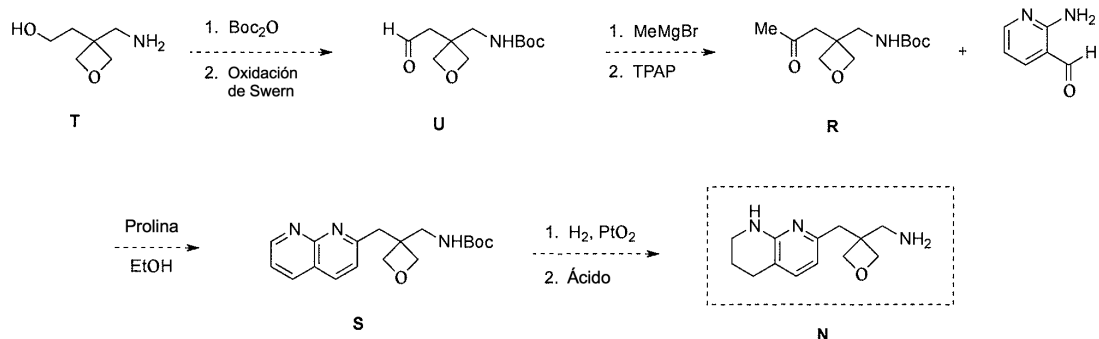
Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8



5

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico de este tipo producirá de forma independiente dos isómeros ópticos. Se pretende que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de la invención. La invención pretende comprender todas las formas isoméricas de estos compuestos.

10

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que forma derivados, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

15

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como poner en contacto una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La mezcla diastereomérica es a menudo una mezcla de sales diastereoméricas formadas por contacto de una mezcla racémica de compuestos con un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir entonces en los enantiómeros puros

20

por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos que utilizan fases estacionarias quirales, que son bien conocidas en la técnica.

- 5 Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto se puede obtener por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas tales como, por ejemplo, hidratos.

- 10 "Solvato" significa una forma de adición de disolvente que contiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de las moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato. Cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias (por ejemplo, un compuesto de la invención) en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo formar tal combinación uno o más hidratos. En los hidratos, las moléculas de agua se unen a través de valencias secundarias por fuerzas intermoleculares, en particular puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua llamada agua cristalina en proporciones estequiométricas, donde las moléculas de agua no tienen que ser equivalentes con respecto a su estado de unión. Los ejemplos de hidratos incluyen sesquihidratos, monohidratos, deshidratos y trihidratos. Igualmente adecuados son los hidratos de sales de los compuestos de la invención.

- 20 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la invención que se pueden preparar haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamottle (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario que pueden derivarse de amoníaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o metilpiperidina.

- La invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la invención que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diversas enfermedades y condiciones descritas con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de los compuestos de la invención en el medio biológico.

La invención también incluye uno o más metabolitos de un compuesto de la invención.

- La presente invención también comprende compuestos de fórmula I o II marcados con deuterio o los compuestos enumerados en la Tabla 1, en donde un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de deuterio. Los compuestos marcados con deuterio comprenden un átomo de deuterio que tiene una abundancia de deuterio que es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, por ejemplo, 0,015%.

- El término "factor de enriquecimiento de deuterio" como se usa en la presente memoria significa la relación entre la abundancia de deuterio y la abundancia natural de un deuterio. En un aspecto, un compuesto de la invención tiene un factor de enriquecimiento de deuterio para cada átomo de deuterio de al menos 3.500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio), al menos 4.000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4.500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5.000 (75% de deuterio), al menos 5.500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6.000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6.333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6.466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6.600 (incorporación de deuterio del 99%), o al menos 6.633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

Los compuestos marcados con deuterio se pueden preparar usando cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en el arte. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I o II marcados con deuterio o los compuestos enumerados en la Tabla 1 pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos descritos en la presente memoria, sustituyendo un reactivo marcado con deuterio fácilmente disponible por un reactivo no marcado con deuterio.

Un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene el o los átomos de deuterio mencionados anteriormente está dentro del alcance de la invención. Además, la sustitución con deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* y/o requisitos de dosificación reducidos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Composiciones farmacéuticas de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención como ingrediente activo. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I o II, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de la Tabla 1. En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos A2 y A3. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto A2.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de la invención también se pueden formular para administración intravenosa (en bolo o en fusión), intraperitoneal, tópica (por ejemplo, colirio ocular), subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parche), todas formas de uso bien conocidas por aquellos expertos en las artes farmacéuticas. Preferiblemente, los compuestos de la invención para el tratamiento de la degeneración macular, DR, DME o edema macular después de RVO, se formulan para administración tópica, por ejemplo, en forma de colirios.

Para la administración ocular tópica, las composiciones se proporcionan como una formulación oftálmica que comprende un compuesto de la presente invención en concentración entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 por ciento en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5,0 por ciento en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 por ciento en peso, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 3,0 por ciento en peso.

La formulación oftálmica de la presente invención puede estar en forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso.

El componente del vehículo acuoso de la formulación oftálmica puede comprender agua y al menos un excipiente oftálmicamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo acuoso comprende una solución de uno o más excipientes oftálmicamente aceptables en agua.

Los excipientes oftálmicamente aceptables adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en un agente potenciador de la solubilidad, agente quelante, conservante, agente de tonicidad, agente de viscosidad/suspensión, regulador y agente de modificación del pH, y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el excipiente oftálmicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un agente potenciador de la solubilidad, un agente quelante, un conservante, un agente de tonicidad, un agente de viscosidad/suspensión y un agente modificador del pH, y una mezcla de los mismos.

Se puede usar cualquier agente adecuado potenciador de la solubilidad oftálmicamente aceptable. Los ejemplos de un agente potenciador de la solubilidad incluyen ciclodextrinas, tales como las seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, β -ciclodextrina etilada, triacetil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina peracetilada, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada (S- β -CD), maltosil- β -ciclodextrina, sulfobutil éter de β -ciclodextrina, β -ciclodextrina ramificada, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, γ -ciclodextrina metilada al azar, y trimetil- γ -ciclodextrina, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente potenciador de la solubilidad incluye sulfobutil éter de β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada (S- β -CD) y maltosil- β -ciclodextrina, y mezclas de los mismos. El sulfobutil éter de β -ciclodextrina es un agente potenciador de la solubilidad particularmente preferido. El o los agentes potenciadores de la solubilidad se pueden añadir en una

cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso.

Se puede usar cualquier agente quelante adecuado oftálmicamente aceptable. Los ejemplos de un agente quelante adecuado oftálmicamente aceptable incluyen los seleccionados del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sus sales metálicas, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico y mezclas de los mismos. El edetato disódico es un agente quelante particularmente preferido. El o los agentes quelantes se pueden agregar en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,02% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,01% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,005% en peso.

Preferiblemente, el vehículo acuoso incluye un conservante. Los conservantes preferidos incluyen los seleccionados del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario tales como haluros de benzalconio (preferiblemente cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, neodecanoato de fenilmercurio, mertiolate, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, propilaminopropil biguanida y butil-p-hidroxibenzoato, ácido sórbico y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el conservante es una sal de amonio cuaternario tal como haluros de benzalconio (preferiblemente cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de butilo, o propilaminopropil biguanida, o mezclas de los mismos. La propil-aminopropil biguanida es un conservante especialmente preferido. El o los conservantes se pueden usar en una cantidad de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,0001% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,00008% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,00002 a aproximadamente 0,00005% en peso.

El vehículo acuoso también puede incluir un agente de tonicidad para ajustar la tonicidad (presión osmótica) con el fin de lograr una formulación oftálmicamente compatible. El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en un glicol (tal como propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol), glicerol, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio, y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el agente de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio. Más preferiblemente, se emplean manitol y/o cloruro de sodio (y lo más preferiblemente una mezcla de los mismos). El o los agentes de tonicidad se pueden usar en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 8% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4% en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4% en peso.

Cuando se usa una mezcla de manitol y cloruro de sodio como agentes de tonicidad, preferiblemente la relación en peso de manitol : cloruro de sodio es de aproximadamente 4 : 1 a aproximadamente 15 : 1, más preferiblemente de aproximadamente 6 : 1 a aproximadamente 14 : 1, o 8 : 1 a aproximadamente 14 : 1 y particularmente aproximadamente 10 : 1 a aproximadamente 12 : 1. Si se usa manitol solo como agente de tonicidad, se usa preferiblemente en una concentración de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5% en peso, y más preferiblemente en una concentración de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5% en peso. Si se usa cloruro de sodio solo como agente de tonicidad, se usa en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 8% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4% en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4% en peso.

El vehículo acuoso preferiblemente también contiene un agente de viscosidad/suspensión. Los agentes de viscosidad/suspensión adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicoles (tales como polietilenglicol 300, polietilenglicol 400), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros de ácido acrílico entrecruzados (carbómeros), tales como polímeros de ácido acrílico entrecruzados con polialquenoil éteres o divinil glicol (Carbopoles - tales como Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 y Carbopol 974P), y una mezcla de los mismos. En realizaciones preferidas de la presente invención, el agente de viscosidad/suspensión es un carbómero, más preferiblemente Carbopol 974P. El o los agentes de viscosidad/suspensión pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2% en peso, preferiblemente de 0,1 a aproximadamente 1% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5 en peso %

Para ajustar la formulación a un pH oftálmicamente aceptable (típicamente un intervalo de pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, más preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5, particularmente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,9, o aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0), la formulación puede contener un agente de modificación del pH. El agente de modificación del pH es típicamente un ácido mineral o una base de hidróxido metálico, seleccionado del grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y mezclas de los mismos, y preferiblemente hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Estos agentes modificadores del pH, ácidos y/o básicos, se añaden para ajustar la

formulación al intervalo de pH objetivo oftálmicamente aceptable. Por lo tanto, puede no ser necesario usar ácido y base, dependiendo de la formulación, la adición de uno de los ácidos o bases puede ser suficiente para llevar la mezcla al intervalo de pH deseado.

El vehículo acuoso también puede contener un agente regulador para estabilizar el pH. Cuando se usa, el regulador se selecciona del grupo que consiste en un regulador de fosfato (tal como dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato de disodio), un regulador de borato (tal como ácido bórico o sus sales, incluido tetraborato de disodio), un regulador de citrato (tal como ácido cítrico, o sus sales, incluido el citrato de sodio), y ácido ϵ -aminocaproico, y mezclas de los mismos. El agente o agentes reguladores pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de 0,1 a aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% en peso.

La formulación oftálmica para administración tópica en el ojo puede comprender además un agente humectante. En cualquier realización de la presente invención, el agente humectante es preferiblemente un agente humectante no iónico. Más preferiblemente, el agente humectante es soluble en agua o hinchable. Más preferiblemente, el agente humectante es soluble en agua. "Soluble en agua" debe entenderse de la manera utilizada en textos estándar tales como el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Sian C Owen, quinta edición, Pharmaceutical Press y American Pharmacists Association 2006). Las clases adecuadas de agentes humectantes incluyen los seleccionados del grupo que consiste en copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros), éteres polietoxilados de aceites de ricino, ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos), polímeros de octil fenol oxietilado (Tyloxapol), estearato de polioxilo 40, ésteres de glicol de ácido graso, ésteres de glicerilo de ácido graso, ésteres grasos de sacarosa, y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos específicos de agentes humectantes adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en: copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros) tales como: polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol [Pluronic F68], polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic P123], polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Poloxámero 407, Pluronic F127], polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol [Pluronic L44]], ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos) tales como monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 40), monoestearato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 60), triestearato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 65), monooleato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 80), monolaurato de poli(oxietileno)sorbitán, trioleato de poli(oxietileno)sorbitán, éteres polietoxilados de aceites de ricino, tales como aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 10, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 40, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 50 y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, estearato de polioxilo 40, ésteres grasos de sacarosa, y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en: copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros) tales como: polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol [Pluronic F68], polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic P123], polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Poloxámero 407, Pluronic F127] y polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol [Pluronic L44] , ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos) tales como monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 40), monoestearato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 60), triestearato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 65), monooleato de poli(oxietileno)sorbitán (polisorbato 80), monolaurato de poli(oxietileno)sorbitán y trioleato de poli(oxietileno)sorbitán y mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el agente humectante es un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero). Ejemplos de poloxámeros adecuados incluyen: polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol [Pluronic F68], polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic P123], polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Poloxámero 407, Pluronic F127] y polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol [Pluronic L44] o una mezcla de los mismos.

También se prefieren agentes humectantes seleccionados del grupo que consiste en polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic PI 23], polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Poloxámero 407, Pluronic F127] y mezclas de los mismos.

Un agente humectante especialmente preferido es polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Poloxámero 407, Pluronic F127].

Las formulaciones particularmente preferidas para administración tópica para los ojos de la presente invención comprenden un compuesto de la presente invención, un agente potenciador de la solubilidad, un agente inhibidor, un conservante, un agente de tonicidad, un agente de viscosidad/suspensión, un regulador y un agente modificador de pH. Las formulaciones más particularmente preferidas están compuestas por una solución acuosa de una β -ciclodextrina, una sal de borato, ácido bórico, cloruro de sodio, edetato de disodio y propilaminopropil biguanida.

En un aspecto, la formulación oftálmica de la presente invención está en forma de una solución, tal como una de las

siguientes:

Composición de la solución	
un compuesto de la invención	0,1-5,0 g
un agente mejorador de solubilidad	1-20 g
un agente regulador	0,05-5,0 g
un agente de tonicidad	0,05-8 g
un agente quelante	1-50 mg
un conservante	0,01-0,1 mg
agua	100 mL

Composición de la solución	
un compuesto de la invención	0,8-3,0 g
un agente mejorador de solubilidad	5-10 g
un agente regulador	0,5-5,0 g
un agente de tonicidad	0,2-4 g
un agente quelante	2-5 mg
un conservante	0,02-0,05 mg
agua	100 mL

Composición de la solución	I	II	III	IV
un compuesto de la invención	2,5 g	2,0 g	1,5 g	1,0 g
un agente mejorador de solubilidad	10 g	10 g	10 g	5 g
agente regulador 1	1,05 g	1,05 g	1,05 g	1,05 g
agente regulador 2	0,285 g	0,285 g	0,285 g	0,285 g
un agente de tonicidad	0,25 g	0,25 g	0,25 g	0,25 g
un agente quelante	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

Composición de la solución	I	II	III	IV
un conservante	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg
agua	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

La formulación oftálmica de la presente invención también puede estar en forma de un gel o un semigel, o ambos; una gelatina; una suspensión; una emulsión; un aceite; una pomada; una crema; o un aerosol.

El gel oftálmico, semigel, gelatina, suspensión, emulsión, aceite, pomada, crema o aerosol puede contener diversos aditivos incorporados ordinariamente, tales como agentes reguladores (por ejemplo, reguladores de fosfato, reguladores de borato, reguladores de citrato, reguladores de tartrato, reguladores de acetato, aminoácidos, acetato de sodio, citrato de sodio y similares), agentes de tonicidad (por ejemplo, sacáridos tales como sorbitol, glucosa y manitol, alcoholes polihídricos tales como glicerina, glicerina concentrada, PEG y propilenglicol, sales tales como cloruro de sodio), conservantes o antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, P-oxibenzoatos tales como p-oxibenzoato de metilo o p-oxibenzoato de etilo, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido sórbico o su sal, timerosal, clorobutanol y similares), agentes potenciadores de solubilización (por ejemplo, ciclodextrinas y sus derivados, polímeros solubles en agua tales como polivinilpirrolidona, tensoactivos tales como tiloxapol, polisorbato), modificadores del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y similares), agentes espesantes (por ejemplo, HEC, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, HPMC, carboximetil celulosa y sus sales), agentes quelantes (por ejemplo, edetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio condensado) y similares. Cada uno de estos aditivos puede estar en la cantidad o concentración similar a los descritos para la formulación oftálmica en forma de una solución anterior.

Además, los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica mediante incorporación en nuevas formulaciones oftálmicas incluyendo, pero sin limitarse a: microemulsiones, liposomas, niosomas, geles, hidrogeles, nanopartículas y nanosuspensiones.

1. Microemulsiones

Las microemulsiones son dispersiones de agua y aceite facilitadas por una combinación de tensoactivo y cotensoactivo de una forma tal para reducir la tensión interfacial. Estos sistemas generalmente se caracterizan por una mayor estabilidad termodinámica, un tamaño de gotita pequeño (aproximadamente 100 nm) y una apariencia clara. Su apariencia transparente se debe al alto nivel de dispersión de la fase interna, y su tamaño oscila entre 100 y 1.000 angstroms. Los procesos para formar microemulsiones adecuadas para uso en formulaciones oftálmicas se describen en Vandamme TF. Prog Retina Eye Res 2002; 21: 15-34

2. Liposomas

Los liposomas son vesículas lipídicas que contienen un núcleo acuoso y se han explotado ampliamente en el suministro ocular de diversas sustancias farmacológicas. Dependiendo de la naturaleza de la composición lipídica seleccionada, los liposomas pueden proporcionar una liberación prolongada del fármaco.

3. Niosomas

Los niosomas son vesículas estructurales de dos capas compuestas de tensoactivo no iónico y son capaces de encapsular tanto compuestos lipófilos como hidrófilos. Pueden liberar el fármaco independientemente del pH y mejorar la biodisponibilidad ocular. Los niosomas son estructuras lamelares microscópicas que se forman en la mezcla de tensoactivo no iónico de la clase de alquil o dialquil poliglicerol éter y colesterol con posterior hidratación en medio acuoso. Estructuralmente, los niosomas son similares a los liposomas, ya que también están formados por una bicapa. Sin embargo, la bicapa en el caso de los niosomas está constituida por agentes tensoactivos no iónicos en lugar de fosfolípidos, como en el caso de los liposomas. Los niosomas pueden ser unilamelares o multilamelares según el método utilizado para prepararlos. Son capaces de atrapar solutos hidrofílicos e hidrófobos. Poseen una gran estabilidad y carecen de muchas desventajas asociadas con los liposomas, como el alto costo y la pureza variable de los fosfolípidos. Las propiedades de los niosomas y el proceso para prepararlos son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Wagh VD et al., J Pharm Res 2010; 3 (7): 1558-1563; Kaur H et al., Int J Pharm Sci Rev Res 2012; 15 (1): 113-120.

4. Geles

Los geles oftálmicos están compuestos por polímeros mucoadhesivos que proporcionan una administración localizada de un ingrediente activo en el ojo. Dichos polímeros tienen una propiedad conocida como bioadhesión, que significa la unión de un portador de fármaco a un tejido biológico específico. Estos polímeros son capaces de extender el tiempo de contacto del fármaco con los tejidos biológicos y de ese modo mejorar la biodisponibilidad

ocular. La elección del polímero juega un papel crítico en la cinética de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación. Varios polímeros bioadhesivos están disponibles con un grado variable de rendimiento mucoadhesivo. Algunos ejemplos son carboximetilcelulosa, carbopol, policarbófilo y alginato de sodio. El uso de formulaciones de gel en el suministro de fármacos oculares ha sido revisado en Ali Y et al., *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1258-1268.

5 5. Hidrogeles

Los hidrogeles son redes poliméricas, hidrófilas, tridimensionales, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. El tiempo de residencia se puede mejorar significativamente con una formulación de hidrogel. La gelificación se puede obtener cambiando la temperatura y el pH. Poloxámeros, los polímeros más utilizados, contienen la parte hidrófoba en el centro rodeada por una parte hidrofílica. Sin embargo, son ampliamente empleados para mejorar el tiempo de permanencia. Johannes Gaudana R, Jwala J, Boddu SHS, Mitra AK describen perspectivas recientes en el uso de hidrogeles en el suministro de fármacos oculares. *Pharm Res.* 2009; 26 (5): 1197-1216

6. Nanopartículas

Las nanopartículas se definen como partículas con un diámetro de menos de 1 μm , que comprenden diversos polímeros, lípidos, fosfolípidos biodegradables o no biodegradables o metales. Se pueden clasificar como nanoesferas o nanocápsulas dependiendo de si el fármaco se ha dispersado uniformemente o recubierto con material polimérico. La absorción y distribución de nanopartículas depende de su tamaño. El uso de nanopartículas en el suministro ocular de fármacos ha sido revisado recientemente por Hing et al., *Int. J. Ophthalmol* 2013; 6: 390-396

20 7. Nanosuspensiones

Las nanosuspensiones se definen como sistemas coloidales submicrométricos que consisten en fármacos escasamente solubles en agua suspendidos en un medio de dispersión apropiado estabilizado por tensoactivos. Usualmente, las nanosuspensiones consisten en portadores coloidales como resinas poliméricas que son de naturaleza inerte. Las nanosuspensiones aumentan la solubilidad del fármaco y, por lo tanto, la biodisponibilidad. A diferencia de las microemulsiones, las nanosuspensiones no son irritantes. La carga en la superficie de las nanopartículas facilita su adhesión a la córnea. El uso de nanosuspensiones en la administración de fármacos se revisa en Rabinow, *Nature Rev Drug Disc* 2004; 785-796.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de una formulación adecuada para administración tópica ocular. Las descripciones detalladas de la formulación adecuada para administración tópica ocular se describen en J.D. Bartlett y S. D. Jaanus, "Clinical Ocular Pharmacology", 2008, Elsevier Health Sciences.

Los compuestos de la invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos que pueden ser direccionados. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol y óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en a) un antagonista de integrina $\alpha 5\beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, e) un inhibidor de Flk-1/KDR, Flt -1, Tck/Tie-2, o Tic-1, y f) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y además un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en a) un antagonista de integrina $\alpha 5\beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, y e) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de antagonistas de la integrina $\alpha 5\beta 1$ son (S)-2-((R)-2-((S)-2-((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamido)-3-hidroxipropanamido)-3-mercaptopropanamido)succinamida, y JSM6427, descrito en Stragies, R. et al., *J. Med. Chem.* 2007, 50: 3786-3794, incorporado aquí como referencia.

Los ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos/antiproliferativos son taxol, vincristina, vinblastina y doxorubicina.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de factores de crecimiento de derivados de epidermis, derivados de fibroblastos o derivados de plaquetas son pazopanib y sunitinib.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) son bevacizumab y ranibizumab.

- 5 Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la fosfoinositida 3-quinasa son indelalisib y 2-morfolin-4-il-8-fenilcroman-4-ona.

Métodos de uso

- 10 Los compuestos de la invención muestran típicamente actividad inhibidora submicromolar para las integrinas α_v , tales como $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$. Inhibir la función de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ previene la proliferación de células endoteliales. La proliferación de células endoteliales puede producir como resultado una neovascularización o angiogénesis deletérea, particularmente neovascularización coroidea en la coriocapilar, a través de la membrana de Bruch, que en última instancia conduce a una fuga de sangre y proteína por debajo de la mácula. Las hemorragias, fugas y cicatrices de estos vasos sanguíneos eventualmente causan daño irreversible a los fotorreceptores y pérdida de visión rápida si no se tratan.

- 15 La retinopatía diabética, una condición estrechamente relacionada, es el resultado de cambios retinales microvasculares. La muerte del pericito intramural inducida por hiperglucemia y el engrosamiento de la membrana basal conducen a incompetencia de las paredes vasculares en la retina, lo que afecta la barrera hematorretiniana y hace que los vasos sanguíneos de la retina sean más permeables. Los vasos sanguíneos dañados pierden líquido y lípidos en la mácula, la parte de la retina que nos proporciona una visión detallada, lo que hace que la mácula se hinche. Eventualmente esto puede progresar para desarrollar una condición llamada edema macular.

- 20 En consecuencia, AMD, DR, DME y el edema macular tras la oclusión de la vena central de la retina (trombosis) pueden tratarse o prevenirse mediante la administración (por ejemplo, administración tópica) de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 25 La presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención, para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por una integrina α_v en un sujeto. En un aspecto, el compuesto o composición es para uso en el tratamiento de la enfermedad o condición. En un aspecto, el compuesto o composición es para uso en la prevención de la enfermedad o condición.

- 30 En un aspecto, el compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra tópicamente. En un aspecto adicional, el compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra como una solución oftálmica. En otro aspecto, el compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra como una emulsión, suspensión, gel o semigel oftálmico. En otro aspecto, el compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra como una gelatina oftálmica, aceite, pomada, crema o aerosol.

- 35 Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se administran en dosificaciones efectivas para inhibir la función de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$ y así tratar o prevenir una condición de enfermedad mediada por la integrina $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$.

En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis. En un aspecto adicional, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis ocular.

- 40 En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición mediada por integrinas $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$. En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis ocular. En un aspecto, la enfermedad o condición es la degeneración macular. En un aspecto, la enfermedad o condición es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En un aspecto, la enfermedad o condición es la retinopatía diabética (DR). En un aspecto, la enfermedad o condición es el edema macular diabético (DME). En un aspecto, la enfermedad o condición es edema macular después de la oclusión de la vena retiniana (RVO).

- 45 La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento o prevención de AMD, DR, DME o edema macular después de RVO. En un aspecto, el compuesto o composición es para usar en el tratamiento de AMD, DR, DME o edema macular después de RVO. En un aspecto, el compuesto o composición es para uso en la prevención de AMD, DR, DME o edema macular después de RVO.

- 50 La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la invención, en combinación con una segunda terapia para uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición mediada por una integrina α_v . En un aspecto adicional, la enfermedad o condición está mediada por una integrina $\alpha_v\beta_3$ y/o $\alpha_v\beta_5$. En un aspecto, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis. En un aspecto adicional, la

enfermedad o condición es una enfermedad o condición en la que está implicada la angiogénesis ocular. En un aspecto, la segunda terapia comprende la administración de uno o más de los siguientes: a) un antagonista de la integrina $\alpha 5 \beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, e) un inhibidor de Flk-1/KDR, FIt-1, Tck/Tie-2 o Tic-1, y f) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, la segunda terapia comprende la administración de uno o más de los siguientes: a) un antagonista de la integrina $\alpha 5 \beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, y e) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, la segunda terapia comprende la administración de un inhibidor de VEGF. En un aspecto adicional, el inhibidor de VEGF es bevacizumab o ranibizumab.

La segunda terapia puede administrarse a través de cualquier vía de administración, incluida la administración oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, emulsiones, administración intravenosa (bolo o en fusión), administración intraperitoneal, administración tópica (por ejemplo, colirio ocular), administración subcutánea, administración intramuscular, administración transdérmica (por ejemplo, parche) y administración intravítrea. En un aspecto, la segunda terapia se administra por inyección intravítrea.

La administración de la segunda terapia en combinación típicamente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede, aunque generalmente no, abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que de forma incidental y arbitraria dan como resultado las combinaciones de la presente invención. La "terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de forma secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

Los componentes individuales de la combinación se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o únicas. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante, y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia. Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes útiles para tratar condiciones mediadas por integrinas αv incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar la degeneración macular, DR, DME o edema macular después de RVO. Cuando la invención se refiere a un tratamiento de combinación de una formulación de la presente invención administrada tópicamente a los ojos y una proteína o aptámero anti-VEGF, los procedimientos, dosis y frecuencias de la proteína anti-VEGF o aptámero son como se describen en los insertos del empaque para esos agentes.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; y el compuesto particular empleado o una sal del mismo. Un médico, veterinario o médico tratante capacitado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Los compuestos descritos en detalle en la presente memoria pueden formar el ingrediente activo, y se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente aquí como "vehículo") seleccionados adecuadamente con respecto al administración tópica prevista para los ojos y en consonancia con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Para los fines de la invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se indique expresamente lo contrario):

"Un compuesto de la invención", "compuestos de la invención", "un compuesto de la presente invención", o "compuestos de la presente invención" se refiere a un compuesto o compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, un compuesto o compuestos de la invención incluyen un compuesto o compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria que incluyen la fórmula I y II y/o un o unos compuestos explícitamente descritos en este documento. Siempre que el término se use en el contexto de la invención, debe entenderse que se hace referencia a la base libre y a las correspondientes sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, con la condición de que esto sea posible y/o apropiado bajo las circunstancias.

"Farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa aquí como un adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no perjudicial para el receptor.

Por "composición farmacéutica" se entiende además que el vehículo, diluyente, disolvente, excipiente y la sal deben ser compatibles con el ingrediente activo de la formulación (por ejemplo, un compuesto de la invención). Los expertos en esta técnica entienden que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son

generalmente intercambiables, y se usan así para los fines de esta solicitud.

"Solución" se refiere a una forma de dosificación líquida clara y homogénea que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un disolvente o mezcla de disolventes mutuamente miscibles. Debido a que las moléculas de una sustancia agente terapéutico en solución se dispersan uniformemente, el uso de soluciones como formas de dosificación generalmente proporciona la seguridad de una dosificación uniforme tras la administración y una buena precisión cuando la solución se diluye o se mezcla de otro modo. La "solución" como se describe en el presente documento contempla cualquier variación basada en el estado actual de la técnica o variaciones logradas por un experto en la técnica.

"Suspensión" se refiere a una forma de dosificación líquida que contiene partículas sólidas dispersas en un vehículo líquido. "Suspensión" como se describe en la presente memoria contempla cualquier variación basada en el estado actual de la técnica o variaciones logradas por un experto en la técnica.

"Excipiente" se usa en este documento para incluir cualquier otro compuesto que no sea un compuesto terapéutico o biológicamente activo y puede estar contenido en o combinado con uno o más de los compuestos de la presente invención. Como tal, un excipiente debe ser farmacéutico o biológicamente aceptable o relevante (por ejemplo, un excipiente generalmente no debe ser tóxico para el sujeto). "Excipiente" incluye un único compuesto de este tipo y también pretende incluir una pluralidad de excipientes. Para los fines de la presente divulgación, el término "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente en toda la descripción de la presente solicitud.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador o un médico.

"Tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la disminución de los síntomas, marcadores y/o cualquier efecto negativo de una enfermedad o condición en cualquier grado apreciable en un sujeto que actualmente padece la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que exhibe solo signos tempranos de una enfermedad o condición con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad o condición. En algunas realizaciones, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición. Por ejemplo, la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o condición incluye una disminución en la gravedad, frecuencia y/o duración de uno o más síntomas de una enfermedad o condición.

"Prevenir", "prevención" o "que previene" se refiere a cualquier método para prevenir o retrasar parcial o completamente la aparición de uno o más síntomas o características de una enfermedad o condición. La prevención se puede administrar a un sujeto que no muestre ningún signo de una enfermedad o condición.

"Sujeto" significa un ser humano o animal (en el caso de un animal, más típicamente un mamífero). En un aspecto, el sujeto es un humano.

El término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, dolencia, lesión o que algo no está bien en el cuerpo. La persona que experimenta el síntoma siente o nota los síntomas, pero es posible que los demás no los noten fácilmente. Otros se definen como profesionales no sanitarios.

"Antagonista de integrina αv " se refiere a un compuesto que se une e inhibe o interfiere con la función de $\alpha v\beta 3$ o $\alpha v\beta 5$, o un compuesto que se une e inhibe o interfiere con la función tanto de $\alpha v\beta 3$ como de $\alpha v\beta 5$ (es decir, un antagonista dual de $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$). Los compuestos se unen a los receptores como antagonistas, bloqueando o interfiriendo con la unión del agonista nativo, tal como vitronectina, sin provocar por sí mismos una respuesta biológica.

"Resorción ósea" se refiere al proceso por el cual los osteoclastos degradan el hueso.

"Alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilo C_1 - C_4), o cualquier número dentro de este intervalo (metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, etc.).

"Alcoxi" se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificados (por ejemplo, alcoxi C_1 - C_6), o cualquier número dentro de este intervalo (metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, butoxi, i-butoxi, t-butoxi, etc.).

"Anillo carbocíclico" se refiere a cicloalquilo saturado del número de átomos de carbono especificado (es decir, C_3 o C_4), tal como ciclopropilo y ciclobutilo.

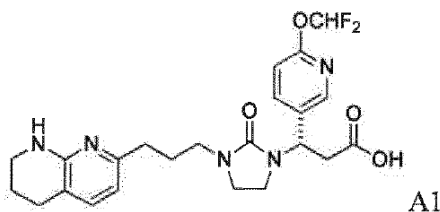
"Anillo heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico saturado del número de átomos de carbono especificado (es decir, C_3 o C_4), que comprende además un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

El término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores que puede ser 15%, 10%, 8%, 5%, 3%, 2%, 1% o 0,5% más o menos que el valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente 10%" puede ser de 8,5% a 11,5%. En una realización, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores que son 5% más o menos que el

valor especificado. En otra realización, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores que son 2% más o menos que el valor especificado. En otra realización, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores que son 1% más o menos que el valor especificado.

Ejemplos

- 5 Ejemplo 1. Síntesis del ácido (S)-3-(6-(difluorometoxi)-piridina-3-il)-3-(2-oxo-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)imidazolidin-1-il)propanoico (Compuesto A1) (no de acuerdo con la presente invención)



- 10 El compuesto A1 se prepara usando un esquema de síntesis convergente como se muestra en el Esquema 1: el fragmento 6b se hace reaccionar con el fragmento 9 para formar el compuesto 10, que se hace reaccionar adicionalmente en tres etapas para formar el Compuesto A1.

Síntesis del fragmento 6b

- 15 2-Oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2a): A una solución agitada del compuesto 1a (10,0 g, 117 mmol, 1,0 equiv.) en DCM, se le agregaron (Boc)₂O (25,5 g, 117 mmol, 1,00 equiv.) y DMAP (0,022 g, 0,180 mmol, 0,001 equiv.) a TA y se agitó durante 12 h. Después del consumo del material de partida (controlado por TLC), se eliminaron los volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto 2a (19,6 g, 90,3%) como un jarabe marrón.

TLC: 50% de EtOAc/Hexano (R_f: 0,40)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H)

- 20 (5-(Dimetoxifosforil)-4-oxopentil)carbamato de terc-butilo (3a): A una solución agitada de iPr₂NH (2,99 mL, 21,8 mmol, 1,35 equiv.) en THF, enfriada a -10°C, se le añadió lentamente hexil litio (8,79 mL, 20,0 mmol, 1,24 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a -60°C, se añadió fosfonato de dimetilmilto (2,20 mL, 20,9 mmol, 1,29 equiv.) y se agitó durante 1 h. A continuación, la temperatura se elevó a -40°C, y el compuesto 2a (3,0 g, 16,2 mmol, 1,0 equiv.) se introdujo en la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 1 hora más. Después de consumir el material de partida, se añadió lentamente solución de H₂SO₄ 2 N (20 mL) a la reacción y se agitó a 0°C durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto 3a como un líquido marrón (5,0 g, crudo).

TLC: 80% de EtOAc/Hexano (R_f: 0,30)

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,85 (brs, 1H, Exc), 3,80 - 3,72 (m, 8H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

LC-MS: m/z = 308,3 [M+H]⁺ a TA 2,67 (99,1% de pureza)

- 35 (3-(1,8-naftiridin-2-il)propil)carbamato de terc-butilo (5a): A una solución agitada del compuesto 4a (0,500 g, 4,09 mmol, 1,0 equiv.) y el compuesto 3a (1,26 g, crudo, 1,0 equiv.) en MeOH (9,17 mL), se le añadió una solución de NaOH al 50% (0,314 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 h. Después del consumo del material de partida (mediante TLC), se eliminaron los volátiles, el residuo crudo se diluyó con EtOAc (15 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 15 mL). La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe marrón, que se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra (80% de EtOAc: Hexano) para proporcionar el compuesto 5a (0,980 g, 83,3%) como un sólido blancuzco.

TLC: EtOAc

- 40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,09 (s, 1H), 8,17 - 8,15 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 15,0 Hz, 1H), 4,76 (brs, 1H, Exc), 3,25 - 3,21 (m, 2H), 3,09 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

LC-MS: m/z = 288 [M-H]⁻ a TA 2,86 (94,7%)

(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)carbamato de terc-butilo (S-024): A una solución agitada del compuesto 5a (0,25 g, 0,87 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (5 mL), se le añadió Rh/C (catalizador, 5% en peso) en atmósfera de

N₂ y se agitó a TA durante 8 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón). Una vez completado el material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, se lavó con MeOH (5 mL). El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto S-024 (0,18 g, 71,1%) como un sólido blanco.

TLC: EtOAc

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,78 (brs, 1H, Exc), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)

LC-MS: *m/z* = 292,3 [M+H]⁺ a Tr 3,41(97,9% de pureza)

- 10 3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina (6b): A una solución agitada de S-024 (0,25 g, 0,85 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 mL), enfriada a 0°C, se añadió TFA (0,13 mL, 1,69 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo 6b (0,30 g) como un jarabe espeso que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del Fragmento 9 y finalización de la síntesis

- 15 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (2): A una solución agitada del compuesto 1 (4,50 g, 25,8 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN anhidro (80 mL), se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (4,89 g, 31,0 mmol, 1,20 equiv.) a TA y se agitó a 70°C durante 48 h. Después del consumo del material de partida (mediante TLC), la mezcla de reacción se llevó a TA y se diluyó con una solución de NH₄Cl (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 2%/hexano) para proporcionar el compuesto 2 (3,2 g, 57%) como jarabe de color amarillo pálido.

TLC: EtOAc al 5%/Hexano (R_f: 0,5) z

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H)

LC-MS: *m/z* = 224,7 [M+H]⁺ con Tr 4,22 (98,2% pureza)

- 30 (E)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)acrilato de terc-butilo (3): A una solución agitada de acrilato de terc-butilo (9,99 g, 78,1 mmol, 3,50 equiv.), se le agregaron Et₃N (8,5 mL, 60,2 mmol, 2,70 equiv.), N-metilpirrolidina (20 mL), tritolilfosfina (1,17 g, 3,52 mmol, 0,16 equiv.) seguido de Pd(OAc)₂ (0,50 g, 2,22 mmol, 0,09 equiv.). La temperatura se elevó gradualmente hasta 90°C y el compuesto 2 (5,00 g, 22,3 mmol, 1,0 equiv.) en NMP (10 mL) se añadió gota a gota y se agitó a 90°C durante 12 h. Después del consumo del material de partida (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado combinado se lavó con agua fría (2 x 50 mL) seguido de NaOCl (50 mL), solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (3% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto 3 (4,0 g, 66%) como un sólido amarillo.

TLC: 5% de EtOAc/Hexano (R_f: 0,5)

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 45,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H)

- 40 LC-MS: *m/z* = 272 [M+H]⁺ con Tr 4,16 (99,5% de pureza).

- 45 (S)-3-(bencil((R)-1-feniletil)amino)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoato de terc-butilo (5): A una solución agitada del compuesto 4 (0,39 g, 1,85 mmol, 2,0 equiv.) en THF (5 mL), enfriada a -30°C, se le añadió n-BuLi (0,66 mL, 1,65 mmol, 1,79 equiv.) y luego se enfrió a -78°C. El compuesto 3 (0,25 g, 0,92 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en THF (3 mL) se añadió a la mezcla de reacción, se agitó durante 30 minutos y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con AcOH al 10%, solución de salmuera que se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto crudo (mezcla de 3 y 5, 0,17 g) como un jarabe espeso, que se usó directamente en la siguiente etapa.

TLC: 5% de EtOAc/Hexano (R_f: 0,5)

- 50 LC-MS: *m/z* = 483 [M+H]⁺ con Tr 4,66 (75,1% de pureza)

Síntesis de (S)-3-amino-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)propanoato de terc-butilo (S-029): A una solución agitada del compuesto 5 (0,80 g, mezcla cruda) en EtOAc (5 mL) y AcOH (0,5 mL), se le añadió 20% de Pd(OH)₂ (50 mg) en

atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ (40 psi) a TA durante 2 h. Después del consumo del material de partida (controlado por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna (2% de MeOH/DCM) para proporcionar S-029 (0,3 g, 63%) como un jarabe amarillo.

5 TLC: 5% de MeOH/DCM (R_f: 0,3)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,44 (t, 73,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

LC-MS: *m/z* = 274 [M+H]⁺ con Tr 2,76 (99,8% de pureza)

10 (S,E)-3-(6-(terc-butoxi)piridin-3-il)-3-((2, 2-dimetoxietilideno)amino)propanoato de terc-butilo (7): A una solución agitada de dimetoxi acetaldehído (0,44 mL, 2,50 mmol, 1,20 equiv., 60% en agua) en DCM (10 mL), enfriada a 0°C, se le añadió MgSO₄ anhidro (10 g) seguido de S-029 (600 mg, 2,08 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 mL). La reacción se continuó a TA durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 7 (650 mg, en crudo) como un líquido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

15 TLC: 5% de MeOH/DCM (R_f: 0,5)

20 (S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-((2,2-dimetoxietil)amino)propanoato de terc-butilo (8): A una solución agitada del compuesto 7 (0,65 g, crudo, 1,0 equiv.) en MeOH (7 mL), enfriada a 0°C, se le añadió NaBH(CN)₃ (0,13 g, 2,09 mmol, 1,20 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de consumir el material de partida (mediante TLC), se eliminó el MeOH a presión reducida para producir el residuo crudo que se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el material crudo que se purificó por cromatografía en columna (2% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto 8 (0,52 g, 79%) como un jarabe espeso.

TLC: 5% de MeOH/DCM (R_f: 0,7)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,4, 6,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,35 (s, 3H) 3,31 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

LC-MS: *m/z* = 377 [M+H]⁺ con Tr 2,96 (92,3% de pureza)

30 (S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)ureido)propanoato de terc-butilo (10): A una solución agitada del compuesto 8 (375 mg, 0,99 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco (5 mL), enfriado a 0°C, se le añadieron trifosgeno (1,50 mL, 2,99 mmol, 3,00 equivalentes, 20% en PhMe) seguido de Et₃N (0,30 mL, 2,09 mmol, 2,10 equivalentes). La mezcla de reacción se llevó lentamente a TA y se agitó durante 2 h. Después de la terminación del material de partida, los volátiles se evaporaron para proporcionar el compuesto crudo 9, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Se añadió una solución del compuesto 9 en DCE (2 mL) a una solución del compuesto 6b (400 mg, 1,32 mmol, 1,32 equiv.) en DCM (5 mL), Et₃N (0,55 mL, 3,98 mmol, 4,00 equivalentes) a 0°C y se agitó a TA durante 4 h. Después del consumo del material de partida (controlado por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el residuo crudo que se purificó por cromatografía en columna (2% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto 10 (0,40 g, 67%) como un jarabe espeso.

TLC: 5% de MeOH/DCM (R_f: 0,2)

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,62 (tt, *J* = 72,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 8H), 3,27 - 3,13 (m, 3H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 5H), 1,93 - 1,83 (m, 5H), 1,39 (s, 9H)

LC-MS: *m/z* = 594 [M+H]⁺ con Tr 3,42 (88,1% de pureza)

45 (S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-oxo-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoato de terc-butilo (11): A una solución agitada del compuesto 10 (0,20 g, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4 mL), a -10°C, se le añadió ácido sulfúrico 1 M (0,8 mL). La reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 10 h. Después del consumo del material de partida (controlado por LCMS), se eliminó el THF y el residuo crudo se neutralizó con hidróxido de sodio (50% en peso) hasta pH ~7. La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH/DCM (3 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 11 (0,22 g, crudo) como un jarabe.

50 TLC: 10% de MeOH/DCM (R_f: 0,5)

LC-MS: *m/z* = 530 [M+H]⁺ con Tr 4,06 (72,8% de pureza)

(S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-oxo-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil)imidazolidin-1-il)propanoato de terc-butil (12): A una solución agitada del compuesto 11 (0,45 g, crudo, 1,0 equiv.) en EtOH (8 mL), 20% de Pd/C (200 mg) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (40 psi) a TA durante 36 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo 12, que se purificó por HPLC preparativa quiral para proporcionar el compuesto 12 (450 mg, crudo) como un sólido blancuzco.

TLC: 10% de MeOH/DCM (R_f: 0,5)

LC-MS: *m/z* = 532,6 [M+H]⁺ con Tr 3,99 (80,1% de pureza)

Ácido (S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-oxo-3-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-il)propil)imidazolidin-1-il)propanoico (Compuesto A1): A una solución agitada del compuesto 12 (0,40 g, crudo, 1,0 equiv.) en DCM (2 mL), enfriada a -10°C, se le añadió TFA (0,5 mL) en atmósfera de N₂. La reacción se llevó lentamente a TA y se agitó durante 2 h; después del consumo del material de partida, los volátiles se evaporaron para proporcionar un compuesto crudo (400 mg), que se purificó por HPLC preparativa quiral para proporcionar el compuesto A1 como un sólido blanquecino.

TLC: 10% de MeOH/DCM (R_f: 0,3)

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 3,6, 8,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,90 - 2,62 (m, 6H), 2,09 - 1,81 (m, 4H).

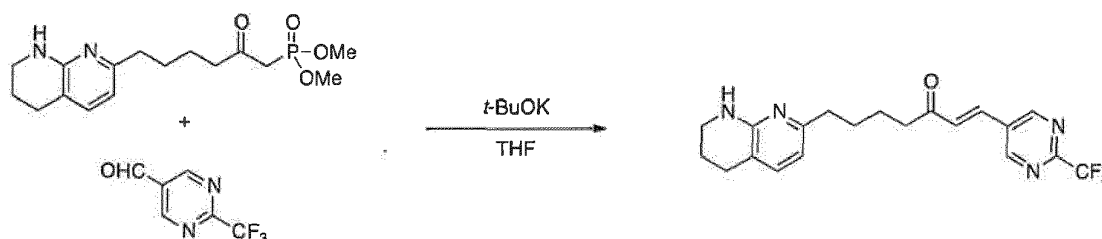
LC-MS: *m/z* = 476 [M+H]⁺ con Tr 2,78 (97,9% de pureza)

HPLC pureza: 96,4%; Pureza quiral: 99%.

Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 2-7 en los que Z es -CH₂CH₂CH₂- se sintetizaron usando el esquema de reacción general mostrado en el Esquema 2. Se añadió dimetil(2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexil)fosfonato al aldehído heterociclo (Q) de nitrógeno fluorado para formar la hept-1-en-3-ona. El hept-1-en-3-ona se redujo al hept-1-en-3-ol correspondiente usando hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio. El hept-1-en-3-ol se hizo reaccionar luego con ácido propiónico en 1,1,1-trietoxietano y el producto de reordenación del crudo resultante se redujo con hidrógeno y catalizador de paladio sobre carbón al correspondiente producto de reducción de olefina que luego se hizo reaccionar con una base acuosa para formar los compuestos finales de ácido nonanoico.

Ejemplo 2. Síntesis del ácido 9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)nonanoico (Compuesto A2)

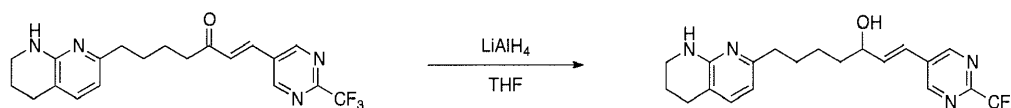
(E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)hept-1-en-3-ona



Bajo nitrógeno, se añadió al dimetil(2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexil)fosfonato (3,40 g, 10,0 mmol, 1,00 equivalentes; Coleman, PJ et al. al., J. Med. Chem. 2004, 47: 4829-4837) en THF (10 mL) a 23°C 2-(trifluorometil) pirimidina-5-carbaldehído (1,76 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.) y t-BuOK (1,01 g, 9,00 mmol, 0,900 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 23°C, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 2,10 g del compuesto del título (54% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 9,03 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,79-2,64 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 4H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -70,3 (s, 3F).

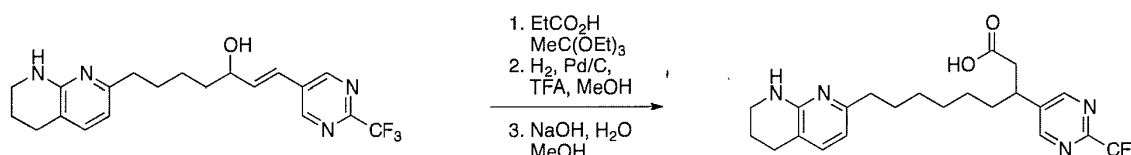
(E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)hept-1-en-3-ol



Bajo nitrógeno, se añadió a (E)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)hept-1-en-3-ona (1,20 g, 3,07 mmol, 1,00 equiv.) en THF (15 mL) a -78°C LiAlH_4 (1,0 M en THF, 3,07 mL, 3,07 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a -78°C , se añadieron H_2O (116 μL), NaOH acuoso al 15% (116 μL) y H_2O (348 μL) secuencialmente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 560 mg del compuesto del título (46% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): 8,86 (s, 2 H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J = 16,2$ Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,81 (s ancho, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 4H), 1,96 - 1,40 (m, 8H). de RMN (282 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): -70,1 (s, 3F).

Ácido 9-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)nonanoico (Compuesto A2)



Bajo nitrógeno, a (E)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)hept-1-en-3-ol (560 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv.) en $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (14 mL) a 23°C se le añadió EtCO_2H (107 μL , 1,43 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C , la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/ EtOAc para proporcionar un producto de crudo de reordenamiento, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

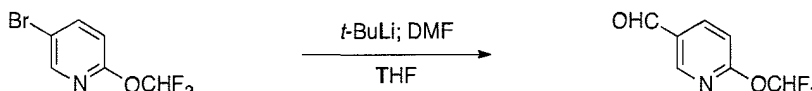
Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH -TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se le añadió 10% de Pd/C (103 mg, 0,0969 mmol, 6,78% en moles) y se introdujo H_2 con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C , la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (2,7 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C , la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH . La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 280 mg del compuesto del título (45% de rendimiento en 3 etapas).

RMN ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): 8,79 (s, 2H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,75 - 2,52 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 4H), 1,75 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,18 (m, 6H), RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): -70,1 (s, 3F).

Ejemplo 3. Síntesis del ácido 3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A3)

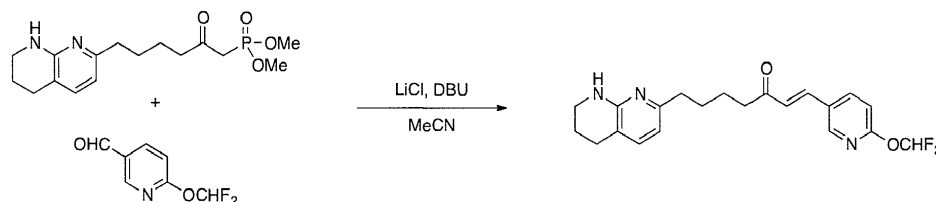
6-(difluorometoxi)nicotinaldehído



Bajo nitrógeno, a 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (448 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv., Ando, M. et al., Org. Lett. 2006, 8: 3805-3808) en THF (10 mL) a -78°C se le añadió $t\text{-BuLi}$ (1,7 M en pentano, 2,35 mL, 4,00 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota durante 5 min. Después de agitar durante 20 minutos a -78°C , se añadió DMF (0,54 mL, 7,0 mmol, 3,5 equiv.) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 20 minutos a -78°C , se añadió HCl 1 N acuoso (10 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 23°C . Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/ EtOAc para proporcionar 105 mg del compuesto del título (30% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): 10,05 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 72,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C , δ): -89,8 (d, $J = 72,3$ Hz, 2F).

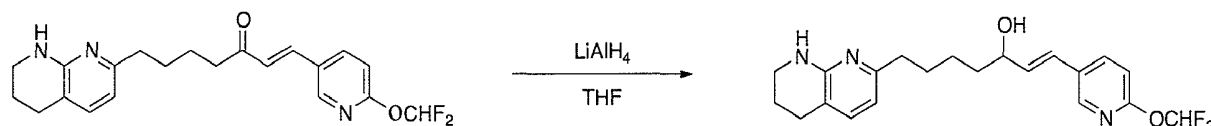
(E)-1-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona



Bajo nitrógeno, a (2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexil)fosfonato de dimetilo (1,57 g, 4,62 mmol, 1,00 equiv.) en MeCN (11 mL) a 23°C se le añadió 6-(difluorometoxi)nicotinaldehído (800 mg, 4,62 mmol, 1,00 equiv.), LiCl (196 mg, 4,62 mmol, 1,00 equiv.) y DBU (0,725 mL, 4,85 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 50°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 1,27 g del compuesto del título (71% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 72,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 4H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -89,2 (d, *J* = 72,3 Hz, 2F).

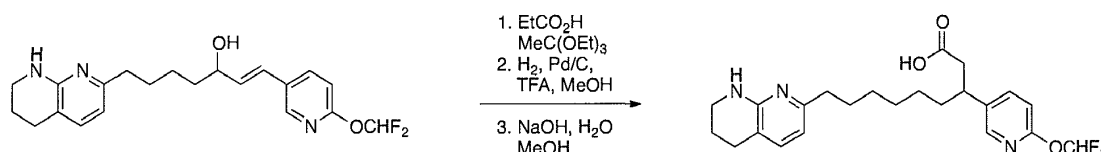
(E)-1-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol



Bajo nitrógeno, a (E)-1-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona (1,27 g, 3,28 mmol, 1,00 equiv.) en THF (33 mL) a 0°C se añadió LiAlH₄ (1,0 M en THF, 3,28 mL, 3,28 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadieron H₂O (124 µL), NaOH acuoso al 15% (124 µL) y H₂O (372 µL) secuencialmente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 1,05 g del compuesto del título (82% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 72,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 16,2 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,72 - 2,51 (m, 4H), 1,95 - 1,40 (m, 8H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -89,0 (d, *J* = 72,5 Hz, 2F).

Ácido 3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A3)



Bajo nitrógeno, a (E)-1-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol (1,05 g, 2,70 mmol, 1,00 equiv.) en MeC(OEt)₃ (27 mL) a 23°C se añadió EtCO₂H (201 µL, 2,70 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar un producto de reordenamiento crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH-TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se le añadió 10% de Pd/C (176 mg, 0,165 mmol, 6,11% en moles) y se introdujo H₂ con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

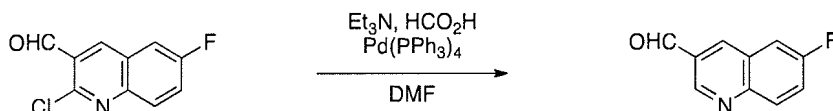
Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (4,4 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 400 mg del compuesto del título (34% de rendimiento en 3 etapas).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 8,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 72,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,79 - 2,40 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 4H), 1,40 - 1,20 (m, 6H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -88,3 (d, $J = 72,5$ Hz, 2F).

Ejemplo 4. Síntesis del ácido 3-(6-fluoroquinolin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A4)

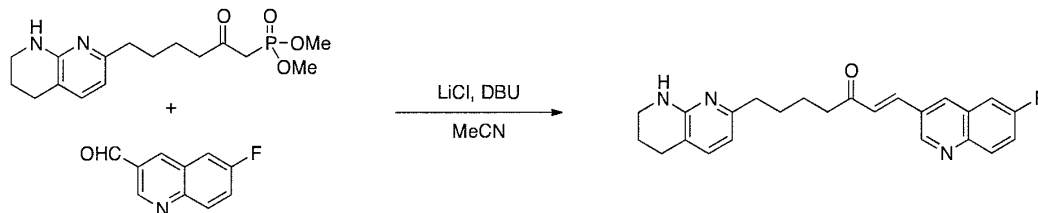
6-fluoroquinolin-3-carbaldehído



Bajo nitrógeno, a 2-cloro-6-fluoroquinolin-3-carbaldehído (2,03 g, 9,68 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 mL) a 23°C se le añadió trietilamina (16,2 mL, 116 mmol, 12,0 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (559 mg, 0,484 mmol, 5,00% en moles) y adyuvante fórmico (1,29 mL, 34,2 mmol, 5,40 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se añadieron agua (40 mL) y EtOAc (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar 734 mg del compuesto del título (43% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 10,27 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 9,0$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -110,8 (m, 1F).

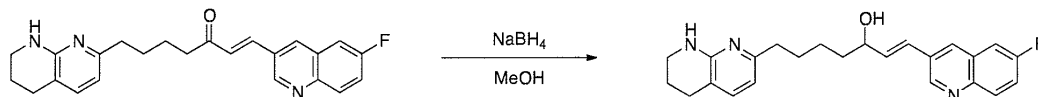
(E)-1-(6-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona



Bajo nitrógeno, a (2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il) hexil)fosfonato de dimetilo (900 mg, 2,64 mmol, 1,10 equiv.) en MeCN (22 mL) a 23°C se le añadió 6-fluoroquinolina-3-carbaldehído (420 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv.), LiCl (101 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv.) y DBU (0,377 mL, 2,52 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 75°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 900 mg del compuesto del título (96% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 9,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 10,6$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -111,9 (m, 1F).

(E)-1-(6-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol

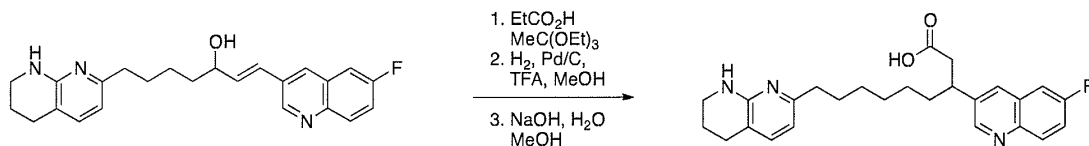


Al aire, a (E)-1-(6-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona (490 mg, 1,26 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (29 mL) a 0°C se le añadió NaBH_4 (71,5 mg, 1,89 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se añadió HCl acuoso 1 N (10 mL) a la mezcla de reacción y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 acuoso y se añadió EtOAc (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 490 mg del compuesto del título (99% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 8,95 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 10,6$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 16,2$ Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),

4,94 (br s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,70 - 2,47 (m, 4H), 1,96 - 1,45 (m, 8H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -111,8 (m, 1F).

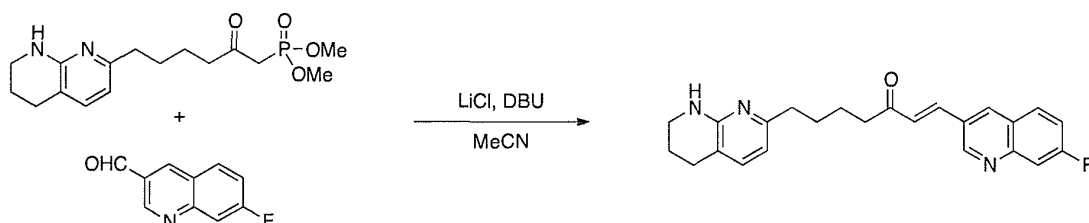
Ácido 3-(6-fluoroquinolin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A4)



- 5 Bajo nitrógeno, a (E)-1-(6-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol (489 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv.) en MeC(OEt)₃ (12 mL) a 23°C se le añadió EtCO₂H (93,3 µL, 1,25 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar un producto de reordenamiento crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH-TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se añadió 10% de Pd/C (128 mg, 0,121 mmol, 9,68% en moles) y se introdujo H₂ con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (3,0 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 500 mg del compuesto del título (92% de rendimiento en 3 etapas).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, 23°C, δ): 8,78 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,20 (m, 3H), 2,77 - 2,42 (m, 4H), 1,90 - 1,20 (m, 14H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CD₃OD, 23°C, δ): -110,9 (m, 1F).

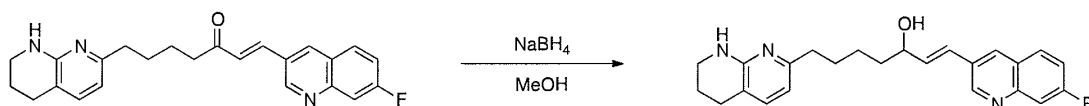
Ejemplo 5. Síntesis del ácido 3-(7-fluoroquinolin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A5)

- 25 (E)-1-(7-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona



- 30 Bajo nitrógeno, a (2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexil)fosfonato de dimetilo (749 mg, 2,20 mmol, 1,10 equiv.) en MeCN (22 mL) a 23°C se le añadió 7-fluoroquinolina-3-carbaldehído (350 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.; Sato, I. et al., Synthesis 2004, 9: 1419-1428), LiCl (84,8 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.) y DBU (0,314 mL, 2,10 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 75°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 570 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 6H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 4H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -107,0 (m, 1F).

(E)-1-(7-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol

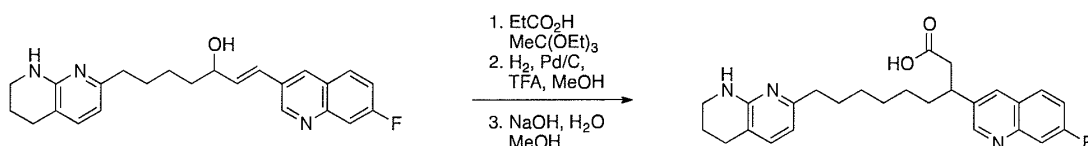


- 40 Al aire, a (E)-1-(7-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona (300 mg, 0,770 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (8 mL) a 0°C se le añadió NaBH₄ (87,4 mg, 2,31 mmol, 3,00 equiv.). Después de agitar

durante 30 minutos a 0°C, se añadió HCl acuoso 1 N (10 mL) a la mezcla de reacción y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se añadió EtOAc (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 210 mg del compuesto del título (70% de rendimiento).

RMN ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,98 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,78 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 16,2 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 4H), 1,97 - 1,48 (m, 8H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -109,9 (m, 1F).

Ácido 3-(7-fluoroquinolin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) nonanoico (Compuesto A5)



Bajo nitrógeno, a (E)-1-(7-fluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ol (730 mg, 1,71 mmol, 1,00 equiv.) en MeC(OEt)₃ (17 mL) a 23°C se añadió EtCO₂H (128 µL, 1,71 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar un producto de reordenamiento crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

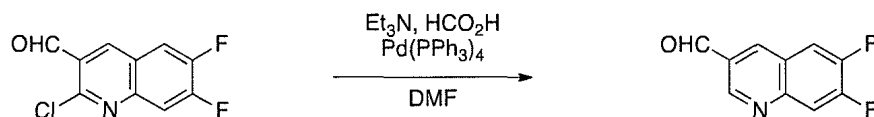
Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH-TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se añadió 10% de Pd/C (125 mg, 0,171 mmol, 6,84% en moles) y se introdujo H₂ con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (3,0 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 480 mg del compuesto del título (64% de rendimiento en 3 etapas).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, 23°C, δ): 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 6,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 3H), 2,80 - 2,52 (m, 4H), 1,90 - 1,20 (m, 14H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CD₃OD, 23°C, δ): -111,9 (m, 1F).

Ejemplo 6. Síntesis del ácido 3-(6,7-difluoroquinolin-3-il)-9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)nonanoico (Compuesto A6)

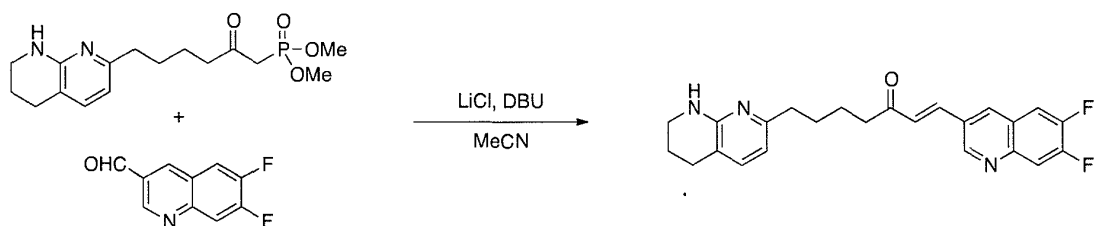
6,7-difluoroquinolina-3-carbaldehído



Bajo nitrógeno, a 2-cloro-6,7-difluoroquinolin-3-carbaldehído (1,44 g, 6,33 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (6,3 mL) a 23°C se le añadió trietilamina (10,6 mL, 76,0 mmol, 12,0 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (366 mg, 0,317 mmol, 5,00% en moles) y adyuvante fórmico (1,29 mL, 34,2 mmol, 5,40 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se añadieron agua (30 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar 500 mg del compuesto del título (41% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 10,26 (s, 1H), 9,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 10,8 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 9,0 Hz, 8,7 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -125,3 (m, 1F), -132,3 (m, 1F).

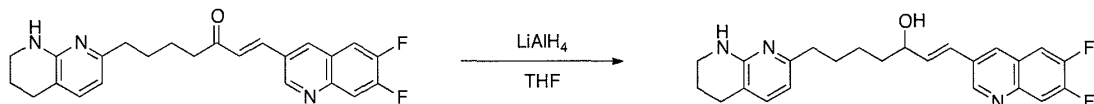
(E)-1-(6,7-difluoroquinolin-3-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hept-1-en-3-ona



Bajo nitrógeno, a (2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)hexil)fosfonato de dimetilo (599 mg, 1,76 mmol, 1,10 equiv.) en MeCN (5 mL) a 23°C se le añadió 6,7-difluoroquinolin-3-carbaldehído (310 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv.), LiCl (67,8 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv.) y DBU (0,251 mL, 1,68 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 75°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 570 mg del compuesto del título (84% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 9,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 10,8 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 2,79 - 2,58 (m, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 4H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -129,1 (m, 1F), -133,6 (m, 1F).

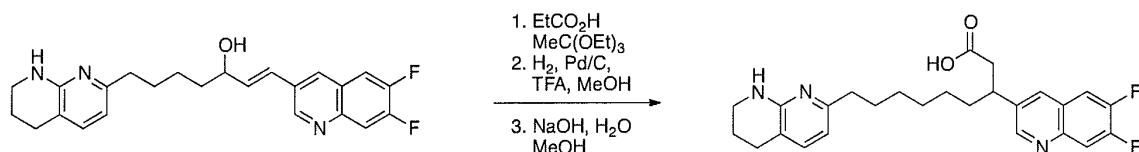
(E)-1-(6,7-difluoroquinolin-3-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)hept-1-en-3-ol



Bajo nitrógeno, a (E)-1-(6,7-difluoroquinolin-3-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)hept-1-en-3-ona (1,03 g, 2,53 mmol, 1,00 equiv.) en THF (25 mL) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (1,0 M en THF, 2,53 mL, 2,53 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadieron H₂O (96 µL), NaOH acuoso al 15% (96 µL) y H₂O (288 µL) secuencialmente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 780 mg del compuesto del título (75% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 10,8 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 16,2 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 4H), 1,97 - 1,47 (m, 8H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -132,1 (m, 1F), -135,1 (m, 1F).

Ácido 3-(6,7-difluoroquinolin-3-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)nonanoico (Compuesto A6)



Bajo nitrógeno, a (E)-1-(6,7-difluoroquinolin-3-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)hept-1-en-3-ol (780 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv.) en MeC(OEt)₃ (19 mL) a 23°C se le añadió EtCO₂H (142 µL, 1,90 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar un producto de reordenamiento crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH-TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se le añadió 10% de Pd/C (127 mg, 0,119 mmol, 6,26% en moles) y se introdujo H₂ con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

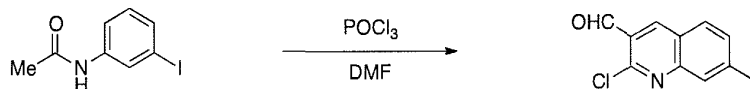
Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (3,2 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 500 mg del compuesto del título (58% de rendimiento en 3 etapas).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,79 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,24 (d, *J* =

7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 3H), 2,80 - 2,57 (m, 4H), 1,95 - 1,20 (m, 14H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -132,3 (m, 1F), -135,5 (m, 1F).

Ejemplo 7. Síntesis del ácido 9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)nonanoico (Compuesto A7)

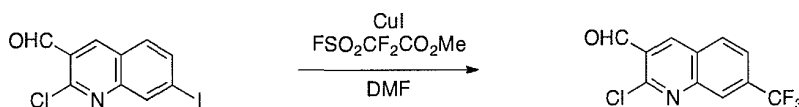
5 2-cloro-7-yodoquinolina-3-carbaldehído



Bajo nitrógeno, a POCl_3 (14,9 mL, 160 mmol, 7,00 equiv.) a 0°C se le añadió DMF (4,40 mL, 57,1 mmol, 2,50 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadió N-(3-yodofenil)acetamida (5,96 g, 22,8 mmol, 1,00 equivalentes, Pílat, A. et al., Org. Lett. 2013, 15: 1764-1767) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 17 horas a 75°C, la mezcla de reacción se vertió en hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para proporcionar 2,9 g del compuesto del título (40% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 10,55 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

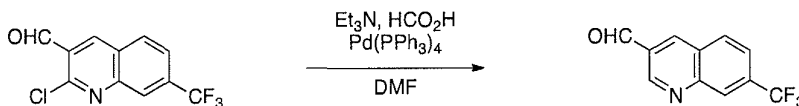
2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carbaldehído



Bajo nitrógeno, a 2-cloro-7-yodoquinolina-3-carbaldehído (2,90 g, 9,13 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (18 mL) a 23°C se le añadió CuI (4,35 g, 22,8 mmol, 2,50 equiv.) y $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (11,6 mL, 91,3 mmol, 10,0 equiv.). Después de agitar durante 2 ha 95°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar 1,5 g del compuesto del título (63% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 10,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -63,2 (s, 3F).

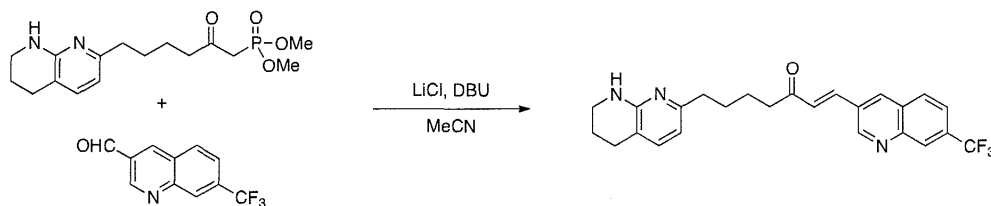
7-(trifluorometil)quinolina-3-carbaldehído



Bajo nitrógeno, a 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carbaldehído (1,50 g, 5,78 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (5,8 mL) a 23°C se le añadió trietilamina (9,67 mL, 69,4 mmol, 12,0 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (334 mg, 0,289 mmol, 5,00% en moles) y adyuvante fórmico (1,18 mL, 31,2 mmol, 5,40 equivalentes). Después de agitar durante 1 hora a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se añadieron agua (30 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron (MgSO_4). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar 412 mg del compuesto del título (32% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): 10,32 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3 , 23°C, δ): -63,1 (s, 3F).

(E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)hept-1-en-3-ona

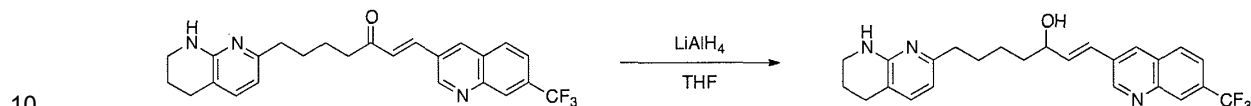


Bajo nitrógeno, a (2-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexil)fosfonato de dimetilo (685 mg, 2,01 mmol, 1,10 equiv.) en MeCN (9 mL) a 23°C se le añadió 7-(trifluorometil)quinolin-3-carbaldehído (412 mg, 1,83 mmol, 1,00

equiv.), LiCl (77,6 mg, 1,83 mmol, 1,00 equiv.) y DBU (0,287 mL, 1,92 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a 75°C, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 706 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 9,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,80 - 2,58 (m, 6H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 4H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -62,8 (s, 3F).

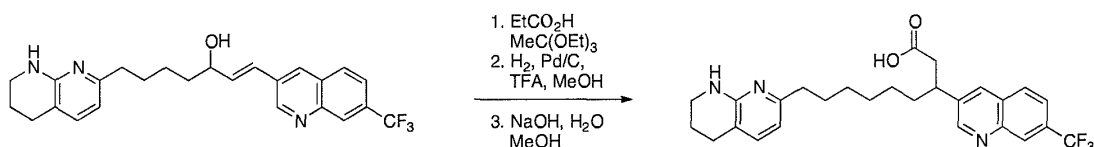
(E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)hept-1-en-3-ol



- Bajo nitrógeno, a (E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)hept-1-en-3-ona (705 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv.) en THF (16 mL) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (1,0 M en THF, 1,60 mL, 1,60 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se añadieron H₂O (54 µL), NaOH acuoso al 15% (54 µL) y H₂O (162 µL) secuencialmente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 23°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 515 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 9,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 16,2 Hz, 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,75 - 2,57 (m, 4H), 1,97 - 1,42 (m, 8H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -62,6 (s, 3F).

Ácido 9-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)nonanoico (Compuesto A7)



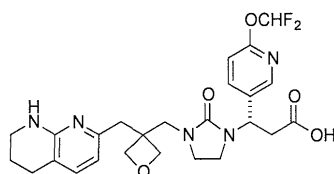
- 25 Bajo nitrógeno, a (E)-7-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-1-(7-(trifluorometil)quinolin-3-il)hept-1-en-3-ol (515 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv.) en MeC(OEt)₃ (12 mL) a 23°C se le añadió EtCO₂H (87,3 µL, 1,17 mmol, 1,00 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar un producto de reordenamiento crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 30 Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH-TFA (10 mL-1 mL) a 23°C se le añadió 10% de Pd/C (66,6 mg, 0,0626 mmol, 5,35% en moles) y se introdujo H₂ con un balón. Después de agitar durante 1 hora a 23°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto de reducción de olefina crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 Al aire, al residuo obtenido anteriormente en MeOH (10 mL) a 23°C se le añadió NaOH acuoso al 15% (4,4 mL). Después de agitar durante 20 min a 60°C, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso (2 x 5 mL) y se secaron (MgSO₄). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar 300 mg del compuesto del título (53% de rendimiento en 3 etapas).

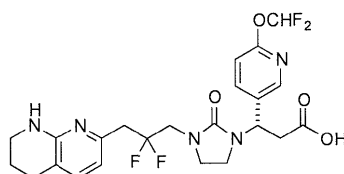
- 40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): 8,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 2,80 - 2,59 (m, 4H), 1,95 - 1,20 (m, 14H). RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃, 23°C, δ): -62,7 (s, 3F).

Ejemplo 8. Síntesis del ácido (S)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-oxo-3-((3-((5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)oxetan-3-il)metil)imidazolidin-1-il)propanoico (Compuesto A8) (no de acuerdo con la presente invención)



La ruta de síntesis es la misma que en el Ejemplo 1 excepto por la sustitución en la Etapa 8: 3-((5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil)oxetan-3-il)metanamina para el compuesto 6b y continuar el esquema de síntesis usando las mismas condiciones de reacción.

- 5 Ejemplo 9. Síntesis del ácido (S)-3-(3-(2,2-difluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) propil)-2-oxoimidazolidina-1-yl)-3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)propanoico (Compuesto A9) (no de acuerdo con la presente invención)

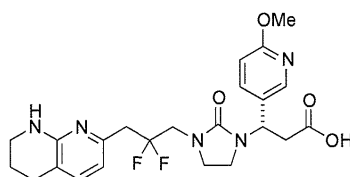


La ruta de síntesis es la misma que en el Ejemplo 1, excepto por la sustitución en la Etapa 8: 2,2-difluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina para el compuesto 6b y continuar el esquema de síntesis usando las mismas condiciones de reacción.

10

La síntesis de 2,2-difluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propan-1-amina se realiza como se muestra en el Esquema 3.

Ejemplo 10. Síntesis del ácido (S)-3-(3-(2,2-difluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) propil)-2-oxoimidazolidina-1-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico (Compuesto A10) (no de acuerdo con la presente invención)



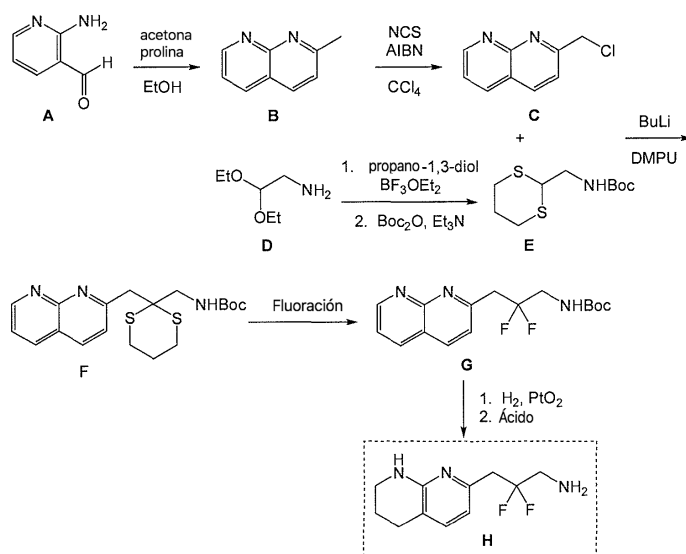
15

El esquema de síntesis es el mismo que el del Ejemplo 9, excepto que la síntesis en la Etapa 1 usa 2-cloroacetato de sodio en lugar de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio. La síntesis continúa en las mismas condiciones que en el Ejemplo 3.

Ejemplo 10-1. Esquema 3 (no de acuerdo con la presente invención)

20

Esquema 3



La preparación de los compuestos intermedios C y E se detalla en la bibliografía y se representa más arriba (para C: WO2011150156 y para E: Seebach, D. et al., Liebigs Ann. Chem., 1994, 701-717). Se ha descrito la formación del dianión de E, y se usó para desplazar cloruros bencílicos sustituidos (Bradshaw, B. et al., Org. Biomol. Chem., 2008, 6: 2138-2157). Este evento proporciona de forma similar ditiano F complejo. La fluorodesulfuración de tiocetales se ha descrito con varios reactivos (Sondej, S.C. et al., J. Org. Chem., 1986, 51: 3508-13); el compuesto intermedio G se reduce y se desprotege como se describe en la bibliografía (documento US20040038963). El fragmento H se inserta en la ruta conocida para producir los compuestos objetivo.

Ejemplo 11. Ensayo de los compuestos de la presente invención en ensayos de adhesión celular

La capacidad de los compuestos para bloquear la adhesión de tres cultivos celulares primarios: endotelial microvascular dérmico humano (HMVEC), endotelial microvascular de pulmón de rata (RLMVEC), y células endoteliales aórticas de conejo (RAEC), a placas recubiertas de vitronectina se determinó usando los siguientes procedimientos. Este ensayo demuestra la inhibición de la interacción de la integrina α_v en la superficie celular con el ligando, vitronectina.

Preparación de placas de adhesión. Se recubrieron placas de 96 pozos con vitronectina en PBS, pH 7,4 incubando 50 μ L de la solución (10 μ g/mL) durante 1,5 h a temperatura ambiente o durante la noche a 4°C. Las placas luego se bloquearon con BSA al 1% en PBS (30 minutos a temperatura ambiente) y se lavaron con PBS.

Cultivo celular y carga. Células HMVEC (pasadas (p) 9-14) (de Lonza, Allendale, NJ), células RLMVEC (p4-14) (de Vec Technology, Rensselaer, NY) y células RAEC (p4-14) (de CellBiologics, Chicago, IL) fueron utilizadas para las pruebas de compuestos. Las células se hicieron crecer en matraces de cultivo tisular T175 y se desalojaron mediante un tratamiento suave de 3 minutos con Accutase (Life Technologies). Después del lavado, las células en suspensión en RPMI-1640 (Life Technologies) se cargaron con calceína-AM (5 μ M) (Life Technologies) durante 30 min a 37°C y se resuspendieron en RPMI sin medio rojo fenol que contenía 10 % de FBS.

Ensayo de adhesión. La suspensión celular se dividió en alícuotas en los pozos a una densidad de $1,0 \times 10^5$ células/pozo (RLMVEC) y $5,0 \times 10^4$ (HMVEC y RAEC). Los compuestos de prueba se agregan al mismo tiempo con las células. Las placas se incuban durante 1,5 horas a 37°C. Las células que no se adhirieron durante esta incubación se eliminaron mediante lavado suave. El lavado se realizó mediante 2 ciclos de aspiración del sobrenadante y adición de 100 μ L de DPBS fresco precalentado (Life Technologies). Se mide una fluorescencia de las células restantes usando un lector de placas multimodal (Victor 2V, PerkinElmer) a longitudes de onda de excitación/emisión de 485/535 nm. Los compuestos se probaron comenzando con una concentración máxima de 1 μ M con un programa de dilución semilogarítmico. Los valores de IC_{50} se calcularon con Prism 5 (GraphPad, CA) fijando la parte inferior de las curvas a un valor de blanco para fluorescencia de pozos vacíos.

Como se muestra en la Tabla 2, todos los antagonistas de α_v fluorados son activos en la inhibición de la adhesión celular a la vitronectina a través de la integrina α_v . El antagonista de referencia no fluorado, L-845704, se muestra para comparación.

Tabla 2. Potencia de los compuestos de prueba para bloquear la adhesión de diferentes cultivos celulares a vitronectina

Compuesto #	IC_{50} (M)		
	HMVEC	RLMVEC	RAEC
L-845704*	2,5E-08	5,5E-09	1,0E-08
A1*	9,4E-09	3,1E-08	8,4E-09
A2	1,6E-07	6,8E-08	1,6E-08
A3	6,2E-07	2,3E-07	5,9E-08
A4	4,2E-08	3,2E-08	8,5E-09
A5	2,5E-07	3,7E-08	2,0E-08
A6	4,4E-08	5,5E-09	4,4E-08
A7	1,3E-07	4,0E-07	2,1E-07
* no de acuerdo con la presente invención			

Ejemplo 12. Actividad antiangiogénica usando un ensayo de membrana corioalantoica de pollo (CAM)

Las superficies de CAM se injertaron con esponjas de gelatina impregnadas con las concentraciones de los compuestos de prueba y 50 ng de VEGF disueltos en PBS. CAM no tratada recibió solo VEGF y PBS. Las barras de error representan SEM, N = 5, los valores de P para los grupos tratados se calcularon comparando con el grupo no tratado (* p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001).

Preparación de la sustancia de prueba: Las muestras de prueba y los estándares se disolvieron en PBS y se esterilizaron pasando a través de un filtro de jeringa (0,22 µm). Se preparó hVEGF (SIGMA) 50 ng/µL en PBS estéril.

Injerto: se cortó una esponja de gelatina (Abogel) en pedazos de aproximadamente 2 mm³ y se cargaron con la sustancia de prueba requerida o PBS y VEGF. El injerto fue colocado en la CAM.

Huevos: se obtuvieron huevos de gallina fértil de un criadero y se limpiaron y descontaminaron usando alcohol. Se retiró 1 mL de albúmina usando una jeringa y se incubó durante 8 días. Los injertos se colocaron en las CAM en desarrollo y se incubaron adicionalmente hasta el día 12. El día 12, las CAM se fijaron con formaldehído al 4% en PBS, se diseccionaron y se obtuvieron imágenes.

Imagenología: se obtuvieron imágenes de CAM fijadas bajo iluminación y amplificación constantes bajo un estereomicroscopio equipado con una cámara digital (CANON).

Análisis de imágenes: las imágenes se analizaron en MS PowerPoint manteniendo constante el tamaño de la imagen. Se dibujó un anillo alrededor del injerto y el tamaño se mantuvo constante. Los vasos sanguíneos que cruzaban el anillo se contaron para cada grupo de prueba.

Análisis estadístico: los datos se analizaron en MS Excel 2007.

Como se muestra en la Figura 1, los Compuestos A1 y A2 muestran cada uno actividad antiangiogénica en el ensayo de CAM de pollo, y disminuyen significativamente el número de vasos sanguíneos, en comparación con el control no tratado.

Ejemplo 13. Distribución en plasma, humor acuoso, humor vítreo y retina después de la administración ocular tópica en conejos Dutch Belted

Las concentraciones en plasma y la distribución ocular (humor acuoso, humor vítreo y retina) de los Compuestos A1, A2 y A3 se determinaron después de la administración ocular tópica en conejos Dutch Belted. Los compuestos de prueba se administraron en cada ojo a un volumen de 50 µL/ojo a una concentración de 1,0 - 2,5 mg/mL (compuesto A2, 1,0 mg/mL, compuestos A1 y A3 a 2,5 mg/mL). Se recogieron muestras de tejido ocular y plasma diferentes en puntos de tiempo predeterminados (1,0 y 8,0 horas para el compuesto A1, 0,5 y 8 horas para los compuestos A2 y A3). El humor acuoso, el humor vítreo y la retina se obtuvieron de cada ojo en cada punto de tiempo después de la dosis. Además, se registraron los pesos. Las concentraciones de muestra de plasma y ocular de los compuestos se determinaron por LC-MS/MS.

Dosificación animal: la exposición de los compuestos A1, A2 y A3 se evaluó en conejos Dutch Belted. El estudio no fue ciego. Cada compuesto se dosificó como n = 3/punto de tiempo para un total de nueve conejos. Los conejos fueron alojados uno por jaula. Los animales no tuvieron ayuno, y se les suministró alimento y agua a placer.

Los animales se anestesiaron siguiendo el protocolo 13IA5 IACUC para la dosificación. Cada conejo recibió una dosis en bolo de formulación de prueba a través de la administración ocular tópica en ambos ojos en el tiempo cero en el día de la dosificación. Se recogieron muestras de plasma y oculares en puntos de tiempo predeterminados. Los animales para los puntos de tiempo de 30 minutos y 1 hora se anestesiaron durante toda la duración del estudio. Los animales para el punto de tiempo de 8 horas se recuperaron después de la dosificación y luego se sacrificaron con fines de muestreo.

En cada punto de tiempo, se recogieron aproximadamente 0,5 mL de sangre y se colocaron en tubos de heparina sódica refrigerados que contenían ácido cítrico. Las muestras de sangre se centrifugaron a una velocidad de 3.000 g durante 5 minutos para obtener plasma lo más rápido posible. Las muestras se almacenaron congeladas a -80°C hasta el análisis. Los animales se sacrificaron según el protocolo 13IA5 IACUC y ambos ojos se enuclearon de inmediato. Después de la enucleación, cada ojo se enjuagó con PBS. Se recogieron muestras oculares de ambos ojos de cada animal y se registraron los pesos. Todas las muestras se congelaron inmediatamente en hielo seco y se almacenaron a -60 a -80°C para su análisis.

Análisis de muestras de plasma y oculares: Se desarrolló un método de LC-MS/MS para la determinación de los Compuestos A1, A2 y A3 en plasma de conejo y muestras oculares. Se analizó una curva estándar previa al estudio para determinar la especificidad, el intervalo y el límite inferior de cuantificación del método.

Como se muestra en las Figuras 2, 3 y 4, los Compuestos A1, A2 y A3 se distribuyen de manera eficiente a la retina.

Los siguientes ejemplos de formulaciones oftálmicas se dan a modo de ilustración:

Ejemplo 14. Formulaci3n oft3lmica del Compuesto A1 (no de acuerdo con la presente invenci3n)

Composici3n de la soluci3n	I	II	III
Compuesto A1	2,5 g	2,0	1,0
β -ciclodextrina sulfobutil 3ter	10 g	10 g	5 g
3cido b3rico	1,05 g	1,05 g	1,05 g
Tetraborato dis3dico	0,285 g	0,285 g	0,285 g
Cloruro de sodio	0,25 g	0,25 g	0,25 g
Edetato dis3dico	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Propilaminopropil biguanida	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg
Agua para inyecci3n hasta completar volumen	100 mL	100 mL	100 mL

5 Los compuestos activos se a1adieron a una soluci3n de soluci3n salina regulada con borato que contenía β -ciclodextrina sulfobutil 3ter, edetato dis3dico y biguanidato de propilamino disueltos en agua est3ril para inyecci3n en un recipiente est3ril tarado. El pH de la soluci3n se ajust3 a 7,5 mediante la adici3n de 3cido clorhídrico. La composici3n se esteriliz3 por filtraci3n a trav3s de un filtro de 0,45 micras.

Ejemplo 15. Formulaci3n oft3lmica del Compuesto A1 (no de acuerdo con la presente invenci3n)

Composici3n de la soluci3n	I	II	III
Compuesto A1	2,5 g	2,0	1,0
Hidroxipropil β -ciclodextrina	10 g	10 g	5 g
3cido b3rico	1,05 g	1,05 g	1,05 g
Tetraborato de sodio	0,285 g	0,285 g	0,285 g
Cloruro de sodio	0,25 g	0,25 g	0,25 g
Edetato dis3dico	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Propilaminopropil biguanida	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg
Agua para inyecci3n hasta completar volumen	100 mL	100 mL	100 mL

10 Los compuestos activos se a1adieron a una soluci3n de soluci3n salina regulada con borato que contenía hidroxipropil- β -ciclodextrina, edetato dis3dico y biguanidato de propilamino disueltos en agua est3ril para inyecci3n en un recipiente est3ril tarado. El pH de la soluci3n se ajust3 a 7,5 mediante la adici3n de 3cido clorhídrico. La composici3n se esteriliz3 por filtraci3n a trav3s de un filtro de 0,45 micras.

15 Ejemplo 16. Formulaci3n oft3lmica del Compuesto A2

Composici3n de la soluci3n	I	II	III
Compuesto A2	2,0 g	1,5	1,0
β -ciclodextrina, sulfobutil 3ter	10 g	10 g	5 g

Ácido bórico	1,05 g	1,05 g	1,05 g
Tetraborato disódico	0,285 g	0,285 g	0,285 g
Cloruro de sodio	0,25 g	0,25 g	0,25 g
Edetato disódico	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Propilaminopropil biguanida	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg
Agua para inyección hasta completar volumen	100 mL	100 mL	100 mL

Los compuestos activos se añadieron a una solución de solución salina regulada con borato que contenía la β -ciclodextrina, sulfobutil éter, edetato disódico y biguanidato de propilamino disueltos en agua estéril para inyección en un recipiente estéril tarado. El pH de la solución se ajustó a 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico. La composición se esterilizó por filtración a través de un filtro de 0,45 micras.

Ejemplo 17. Formulación oftálmica del compuesto A3

Composición de la solución	I	II	III
Compuesto A3	2,5 g	2,0	1,0
β -ciclodextrina sulfobutil éter	10 g	10 g	5 g
Ácido bórico	1,05 g	1,05 g	1,05 g
Tetraborato disódico	0,285 g	0,285 g	0,285 g
Cloruro de sodio	0,25 g	0,25 g	0,25 g
Edetato disódico	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Propilaminopropil biguanida	0,03 mg	0,03 mg	0,03 mg
Agua para inyección hasta completar volumen	100 mL	100 mL	100 mL

Los compuestos activos se añadieron a una solución de solución salina regulada con borato que contenía la β -ciclodextrina, sulfobutil éter, edetato disódico y biguanidato de propilamino disueltos en agua estéril para inyección en un recipiente estéril tarado. El pH de la solución se ajustó a 7,5 mediante la adición de ácido clorhídrico. La composición se esterilizó por filtración a través de un filtro de 0,45 micras.

Ejemplo 18. Evaluación de la seguridad y eficacia de los compuestos de prueba aplicados tópicamente en el modelo de neovascularización coroidea inducida por láser (CNV) en conejos Dutch Belted

Se usaron animales machos sanos que pesaban entre 1,5 y 2,0 kg en estos estudios. Los animales se pesaron antes de la dosificación y en la eutanasia, y más a menudo si fuera necesario. La fotografía basal del fondo de ojo y la angiografía con fluoresceína se realizaron en cada animal antes de la inducción de CNV.

Los animales se anestesiaron con una inyección intramuscular de hidrocloreto de quetamina (20 mg/kg) y xilazina (2 mg/kg) para la inducción de CNV, fotografía de fondo, angiografía con fluoresceína, e inyecciones intravítreas (IVT). Los conejos se mantuvieron en isofluorano (aproximadamente al 3%) en oxígeno (aproximadamente 1 a 2 L/min) según sea necesario. Se colocó una gota de clorhidrato de proparacaína tópica (0,5%) en cada ojo antes de los procedimientos. Anestesia ocular tópica adicional se utilizó durante el procedimiento si fuera necesario.

Se indujo CNV mediante tratamiento de fotocoagulación con láser. Se aplicó un láser de diodo externo a la retina usando una lente de contacto láser y un biomicroscopio con lámpara de hendidura. El día 1, ambos ojos de cada animal se sometieron a un tratamiento de fotocoagulación con láser utilizando los siguientes ajustes del láser:

Número de puntos: 12 - 15 puntos por ojo

Intervalo de potencia: 50 - 200 mW

Tamaño de punto: 20 - 100 μm

Tiempo: 0,05 - 0,1 segundos

Después del tratamiento con láser, se inyectaron por vía intravenosa en cada ojo 50 μL de una solución de VEGF de 25 $\mu\text{g/mL}$ (dosis de 1,25 μg). Los exámenes oculares macroscópicos diarios se realizaron durante todo el período de estudio.

Se realizaron exámenes oftálmicos clínicos (biomicroscopía con lámpara de hendidura y oftalmoscopio indirecto), fotografía de fondo y angiografía con fluoresceína al inicio y luego semanalmente durante hasta 6 semanas después de la inducción. Los exámenes se calificaron usando el sistema de puntuación de McDonald-Shadduck. Las imágenes de tomografía de coherencia óptica OCT se realizaron semanalmente para la obtención de imágenes de diagnóstico durante los exámenes.

En el último día del estudio, el muestreo de sangre se realizó justo antes de la administración de la dosis de AM y a las 2 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron a una velocidad de 3.000 g durante 5 minutos para obtener plasma lo más rápido posible. Las muestras se almacenaron congeladas a -80°C hasta el análisis. Al final del estudio, los animales fueron sacrificados según el protocolo 13C232Q3 IACUC y ambos ojos se enuclearon de inmediato. Después de la enucleación, cada ojo se enjuagó con solución salina regulada con fosfato. Se recogieron muestras oculares (humor acuoso, retina del humor vítreo y coroides) de ambos ojos de cada animal y se registraron los pesos. Todas las muestras se congelaron inmediatamente en hielo seco y se almacenaron a -60 a -80°C para su análisis.

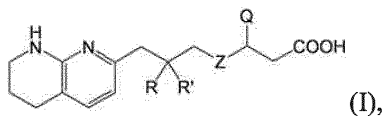
Como se muestra en la Figura 5, el Compuesto A1 o el Compuesto A2 redujeron efectivamente la neovascularización coroidal inducida por láser, en comparación con el control del vehículo.

Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones y métodos específicos descritos en este documento.

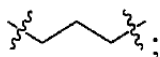
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



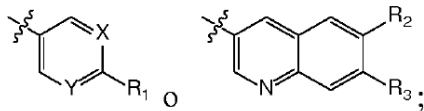
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 Z es



R y R' son cada uno H, o R y R', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 o 4 miembros;

Q es



10

X es CH o N;

Y es CH o N;

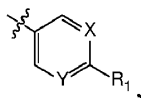
R₁ es alquilo C₁-C₄ sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor, o alcoxi C₁-C₆ sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de flúor; y

15 R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, F, CH₂F, CHF₂ o CF₃, con la condición de que uno de R₂ y R₃ no sea H,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) contenga al menos un átomo de flúor.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R y R' son cada uno H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es



20

preferiblemente en donde X es N e Y es CH, o preferiblemente en donde X y Y son cada uno CH, o preferiblemente en donde X y Y son cada uno N.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₁ es C₁-C₄ de cadena lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado, y está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor, preferiblemente en donde R₁ es metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, más preferiblemente en donde R₁ es CF₃.

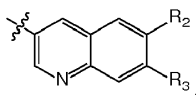
25

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₁ es C₁-C₆ de cadena lineal o alcoxi C₃-C₆ ramificado, y está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de flúor, preferiblemente en donde R₁ es metoxi sustituido con 0, 1, 2 o 3 átomos de flúor, más preferiblemente en donde R₁ es OCHF₂.

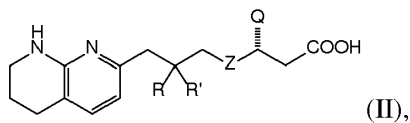
6. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R y R' son cada uno H; y R₁ es metilo sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor o metoxi sustituido con 0, 1, 2 o 3 átomos de flúor, preferiblemente en donde X es N y Y es CH y R₁ es OCHF₂, o en donde X y Y son cada uno N y R₁ es CF₃.

30

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es

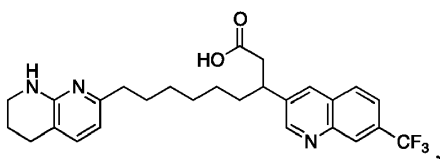
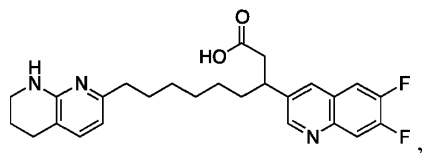
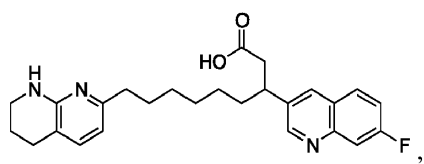
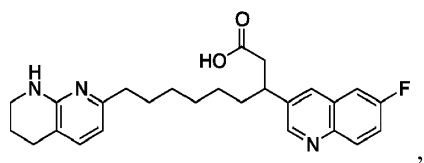
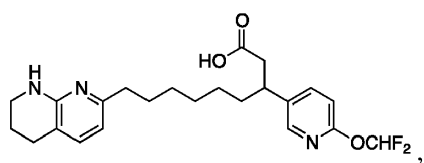
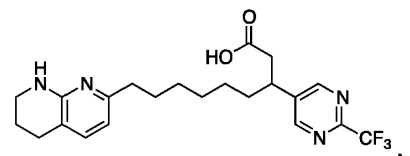


8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



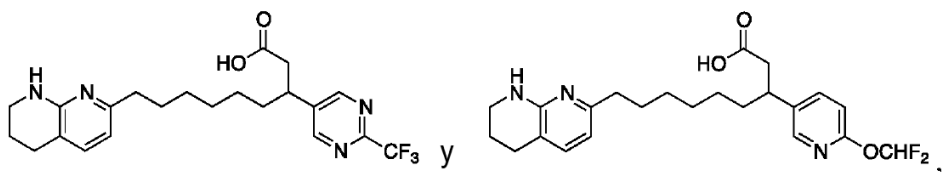
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición farmacéutica comprende opcionalmente un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en a) un antagonista de integrina $\alpha 5\beta 1$, b) un agente citotóxico/antiproliferativo, c) un inhibidor del factor de crecimiento, derivado epidermis derivado de fibroblastos, o derivado de plaquetas, d) un inhibidor de VEGF, e) un inhibidor de Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2, o Tic-1, y f) un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa, y una mezcla de los mismos.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con una o más terapias, o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por una integrina αv en un sujeto.
13. El compuesto o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular, retinopatía diabética (DR), edema macular, edema macular diabético (DME) y edema macular después de la oclusión de la vena retiniana (RVO).

15

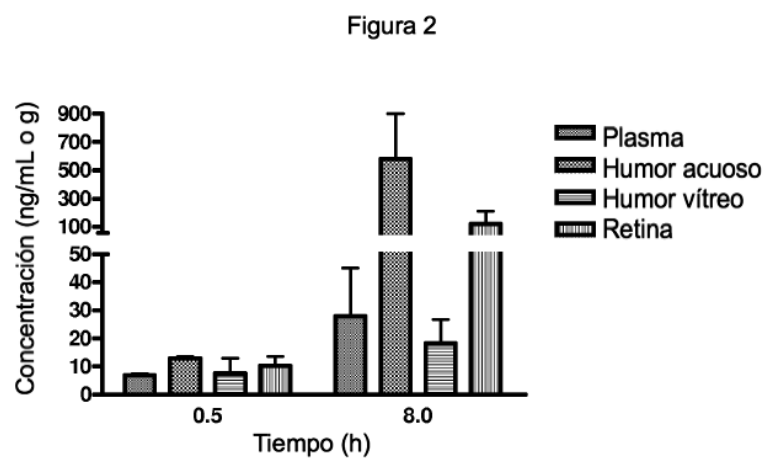
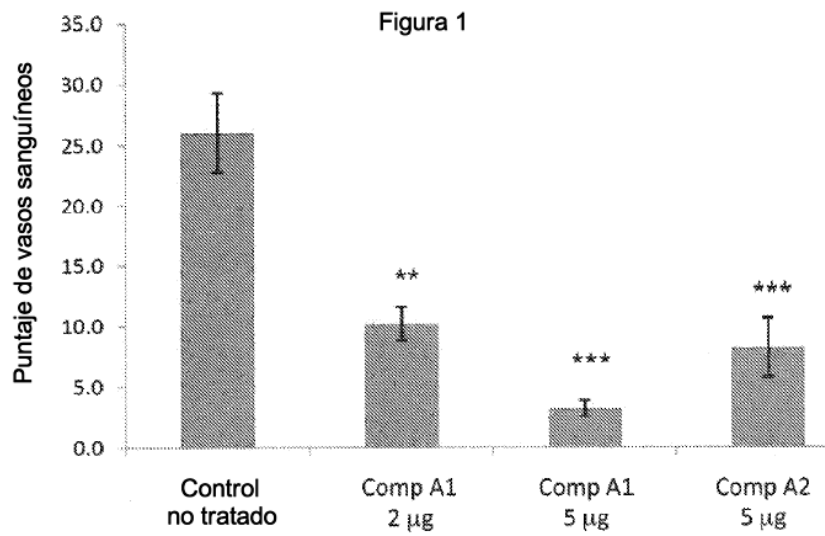


Figura 3

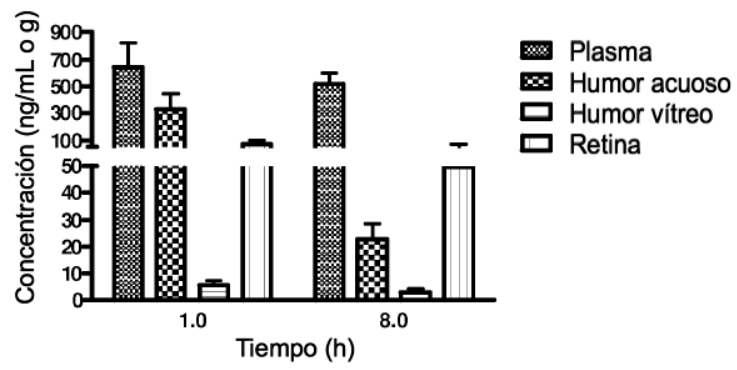


Figura 4

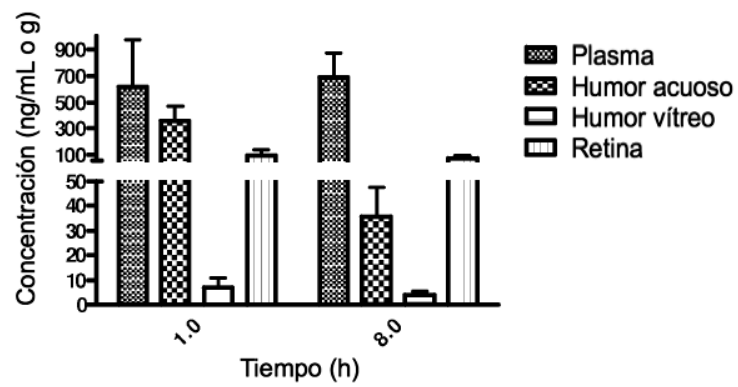
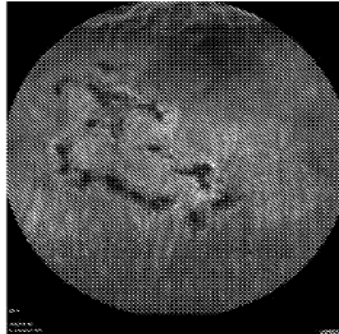
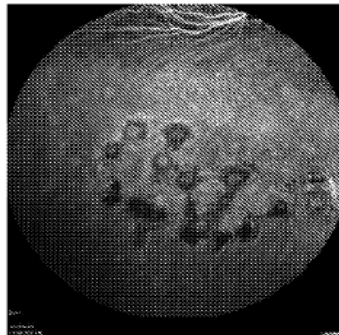


Figura 5

A



B



C

