

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 269 793**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02791654 .3**

(86) Fecha de presentación : **29.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1441737**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Derivados de estaurosporina como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3.**

(30) Prioridad: **30.10.2001 US 339031 P**
07.12.2001 US 338185 P

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, Inc.

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **01.04.2007**

(72) Inventor/es: **Griffin, James, Douglas y**
Manley, Paul, William

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.04.2007**

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 269 793 T3

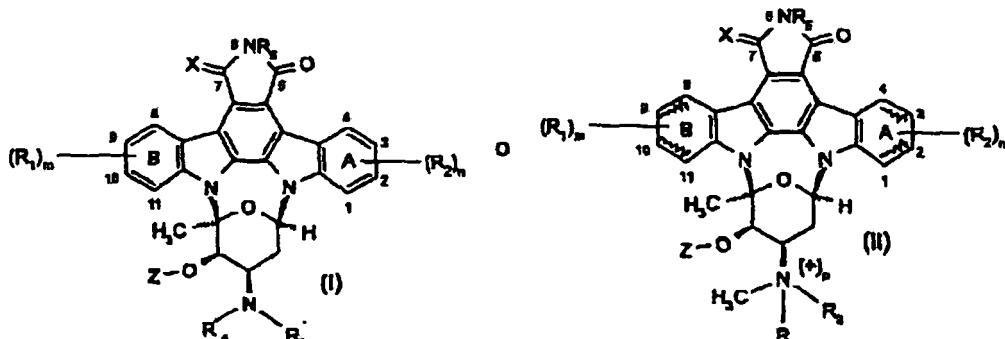
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

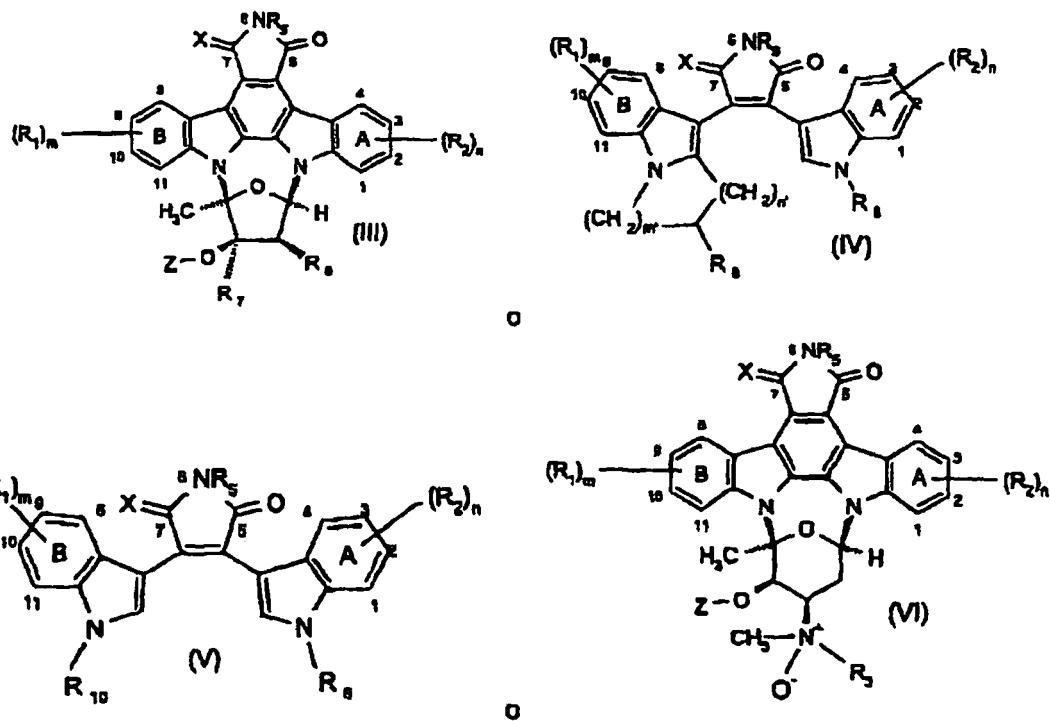
Derivados de estaurosporina como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3.

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de estaurosporina de fórmula A, B, C, D, I, II, III, IV, V, VI y VII: (en lo sucesivo aquí "Derivados de estaurosporina") para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, especialmente para el tratamiento curativo y/o profiláctico de leucemias y síndromes mielodisplásicos.

10 La invención se refiere al uso de derivados de estaurosporina de fórmula



(II) que es el derivado parcialmente hidrogenado del compuesto (I), o



55 en donde R₁ y R₂ son, independientemente entre sí, alquilo no substituido o substituido por halógeno, arilo C₆-C₁₄, hidroxi, alcoxi C₁-C₇, fenil-alcoxi(C₁-C₇) o feniloxi, alcanoiloxy C₁-C₇ o benzoiloxy, amino, alquil(C₁-C₇)-amino, alcanoil(C₁-C₇)-amino, fenil-alquil(C₁-C₇)-amino, N,N-di-alquil(C₁-C₇)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(C₁-C₇))-amino, ciano, mercapto, alquil(C₁-C₇)-tio, carboxi, alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo, carbamoilo, N-mono- o N-alquil(C₁-C₇)-carbamilo o N,N-di-alquil(C₁-C₇)-carbamilo, sulfo, alcano(C₁-C₇)-sulfonilo o alcoxi(C₁-C₇)-sulfonilo, aminosulfonilo o N-mono- o N-alquil(C₁-C₇)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(C₁-C₇)-aminosulfonilo; hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alcoxi C₁-C₇; ariloxi C₈-C₁₄; aril(C₆-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇); alcanoiloxy C₁-C₇; aril(C₆-C₁₄)-carboniloxi; amino; amino monosubstituido o disubstituido por alquilo C₁-C₇; arilo C₆-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇), alcanoilo C₁-C₇ o aril(C₈-C₁₂)-carbonilo; ciano; nitro; mercapto; alquil(C₁-C₇)-tio; aril(C₈-C₁₄)-tio; aril(C₈-C₁₄)-alquil(C₁-C₇)-tio; alcanoil(C₁-C₇)-tio; aril(C₈-C₁₄)-alcanoil(C₁-C₇)-tio; carboxi; alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; aril(C₆-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo, ariloxi(C₈-C₁₄)-carbonilo; carbamoilo; carbamoilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₈-C₁₄ o aril(C₆-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇); sulfo; aril(C₆-C₁₄)-sulfonilo; aril(C₈-C₁₄)-alcano(C₁-C₇)-sulfonilo; alcano(C₁-C₇)-

sulfonilo; aminosulfonilo o aminosulfonilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₈-C₁₄ o aril(C₈-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇);

n y m son, independientemente entre sí, un número desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 4;

5 n' y m' son, independientemente entre sí, un número desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4;

10 R₃, R₄, R₈ y R₁₀ son, independientemente unos de otros, hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇ o alquinilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido por substituyentes acíclicos, carbociclo C₁-C₂₉ o carbociclo(C₁-C₂₉)-alquilo(C₁-C₇), carbociclo(C₁-C₂₉)-alquenilo(C₁-C₇), un heterociclo con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o heterociclo-alquilo(C₁-C₇) con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, hidrocarbilo R° con hasta 29 átomos de carbono, hidrocarbilo R°-O-, un grupo amino o un grupo amino substituido, especialmente uno de la fórmula R°HN- o R°R°N-, en la que R° es alquilo C₁-C₇; amino-alquilo(C₁-C₇), 15 en donde el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; tetrahidropiraniloxi-alquilo(C₁-C₇); fenilo; alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; imidazolil-alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(C₁-C₇)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(C₁-C₇)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazino-alquil (inferior)-fenilo; (4-alquil(C₁-C₇)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquilo(C₁-C₇); morfolino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; 20 piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(C₁-C₇)-piperazino)fenilo; en donde R₄ también puede estar ausente;

20 o R₃ es el substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, con hasta 30 átomos de carbono y R₄ no es un acilo;

p es 0 si R₄ está ausente o es 1 si R₃ y R₄ están ambos presentes y en cada caso son uno de los radicales mencionados anteriormente;

25 R₅ es hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alcadienilo C₁-C₇ o alquinilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido por substituyentes acíclicos, carbociclo C₁-C₂₉ o carbociclo(C₁-C₂₀)-alquilo(C₁-C₇), carbociclo(C₁-C₂₉)-alquenilo(C₁-C₇), un heterociclo con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o heterociclo-alquilo(C₁-C₇) con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, hidrocarbilo R° con hasta 29 átomos de carbono, hidrocarbilo R°-O-, un grupo amino o un grupo amino substituido, especialmente uno de la fórmula R°HN- o R°R°N-, en la que R° es alquilo C₁-C₇, amino-alquilo(C₁-C₇), en donde el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; tetrahidropiraniloxi-alquilo(C₁-C₇); fenilo; alcoxi (C₁-C₇)-fenilo; imidazolil-alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(C₁-C₇)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(C₁-C₇)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; (4-alquil(C₁-C₇)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquilo(C₁-C₇); morfolino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(C₁-C₇)-piperazino)fenilo;

30 R₇, R₈ y R₉ son un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₇; ariloxi C₆-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇), alcanoiloxi(C₁-C₇); aril(C₆-C₁₄)-carboniloxi; amino; amino monosubstituido o disubstituido por alquilo C₁-C₇; arilo C₆-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇), alcanoilo C₁-C₇ o aril(C₆-C₁₂)-carbonilo; ciano; nitro; mercapto; alquil(C₁-C₇)-tio; aril(C₆-C₁₄)-tio; aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₇)-tio; alcanoil(C₁-C₇)-tio; aril(C₈-C₁₄)-alcanoil(C₁-C₇)-tio, carboxi, carbonilo, carbonildioxi, alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; aril(C₆-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; ariloxi(C₆-C₁₄)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₄ o aril(C₆-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇); sulfo; aril(C₆-C₁₄)-sulfonilo; 45 aril(C₈-C₁₄)-alcano(C₁-C₇)-sulfonilo; alcano(C₁-C₇)-sulfonilo; aminosulfonilo o aminosulfonilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₄ o aril(C₈-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇);

40 X indica 2 átomos de hidrógeno; 1 átomo de hidrógeno e hidroxi; O; o hidrógeno o alcoxi inferior;

50 Z indica hidrógeno o alquilo inferior;

55 y o bien los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están ausentes en el anillo A y se reemplazan por 4 átomos de hidrógeno, y las dos líneas onduladas en el anillo B significan cada una, junto el enlace paralelo respectivo, un doble enlace;

60 o bien los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están ausentes en el anillo B y se reemplazan por un total de 4 átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo A significan cada una, junto con el enlace paralelo respectivo, un doble enlace;

65 o bien tanto en el Anillo A como en el Anillo B los 4 enlaces ondulados están ausentes y se reemplazan por un total de 8 átomos de hidrógeno;

65 o una sal de los mismos, si al menos está presente un grupo formador de sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

ES 2 269 793 T3

Los términos generales y las definiciones usados tienen preferiblemente anteriormente y posteriormente aquí los siguientes significados:

5 El radical hidrocarbilo (radical hidrocarbonado) es un radical hidrocarbonado acíclico (alifático), carbocílico o carbocílico-acíclico que tiene un número total máximo de átomos de carbono preferiblemente de 30 y especialmente 18, que puede estar saturado o insaturado, no substituido o substituido. También puede contener, en lugar de uno, dos o más átomos de carbono, heteroátomos iguales o diferentes, tales como, especialmente, oxígeno, azufre y nitrógeno, en el resto acíclico y/o cíclico; en el último caso se denomina un radical heterocíclico (radical heterociclico) o un radical heterocíclico-acíclico.

10 Radicales insaturados son aquellos que contienen uno o más enlaces múltiples (dobles y/o triples enlaces), especialmente conjugados y/o aislados. El término “radicales cíclicos” también incluye radicales aromáticos, por ejemplo aquellos en los que al menos un anillo carbocíclico de 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros contiene el número máximo de dobles enlaces no acumulados. Los radicales carbocíclicos en los que al menos un anillo está 15 en la forma de un anillo aromático de seis miembros (es decir un anillo bencénico) se denominan radicales arilo.

20 Un radical hidrocarbonado no substituido acíclico es especialmente un radical alquilo inferior, alquenilo inferior, alcadienilo inferior o alquinilo inferior lineal o ramificado. En radicales insaturados correspondientes, el doble enlace está situado especialmente en una posición superior a la posición alfa con respecto a la valencia libre.

25 Un radical hidrocarbonado carbocíclico es especialmente un radical cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalcadienilo mono-, bi- o poli-cíclico, o un radical arilo correspondiente. Se prefieren los radicales que tienen un máximo de 14, especialmente 12, átomos de carbono de anillo, y que tienen anillos de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros, especialmente de 6 miembros; también pueden tener uno o más, por ejemplo dos, radicales acíclicos, por ejemplo los mencionados anteriormente, y especialmente radicales alquilo inferior, u otros radicales carbocíclicos. Los radicales carbocicloacíclicos son aquellos en los que un radical acíclico, especialmente uno que tienen un máximo de 10, preferiblemente un máximo de 6, átomos de carbono, tal como, especialmente, metilo, etilo o vinilo, tiene uno o más de los radicales carbocíclicos, opcionalmente aromáticos, definidos anteriormente. Se hace mención especialmente a radicales cicloalquil-alquilo(inferior) y aril-alquilo(inferior), y también análogos de los mismos insaturados 30 en el anillo y/o la cadena, que tienen el anillo en el átomo de carbono terminal de la cadena.

35 Conectores entre los radicales acíclico (alifático) o carbocíclico pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, un radical alquilo inferior, alquenilo inferior, alcadienilo inferior o alquinilo inferior lineal o ramificado, hidroxi eterificado o esterificados, amino, -O-, -S-, carbonilo, carbonildioxo, -NO-, -SO-, amino mono- o di-substituido, ciano, nitro, mercapto substituido, carboxi, carboxi esterificado, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-substituido, sulfo, sulfonilo substituido, aminosulfonilo o aminosulfonilo N-mono- o N,N-di-substituido.

40 El sufijo “inferior” indica que el radical asociado tiene preferiblemente hasta e incluyendo un máximo de 7 átomos de carbono, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono.

45 Alquilo inferior es especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y también pentilo, hexilo o heptilo.

50 El alquilo no substituido o substituido es preferiblemente alquilo C₁-C₂₀, especialmente alquilo inferior, típicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, que no está substituido o está substituido, especialmente por halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, arilo C₈-C₁₄, tal como fenilo o naftilo, hidroxi, hidroxi eterificado, tal como alcoxi inferior, fenil-alcoxi(inferior) o feniloxi, hidroxi esterificado, tal como alcanoiloxi inferior o benzoiloxi, amino, amino mono- o di-substituido, tal como alquil(inferior)-amino, alcanoil(inferior)-amino, fenil-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(inferior))-amino, ciano, mercapto, mercapto substituido, tal como alquil(inferior)-tio, carboxi, carboxi esterificado, tal como alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono o N,N-di-substituido, tal como N-alquil(inferior)-carbamilo o N,N-di-alquil(inferior)-carbamilo, sulfo, sulfo substituido, tal como alcano(inferior)-sulfonilo o alcoxi(inferior)-sulfonilo, aminosulfonilo o aminosulfonilo N-mono- o N,N-di-substituido, tal como N-alquil(inferior)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(inferior)-aminosulfonilo.

55 El halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor o cloro.

60 El hidroxi eterificado es especialmente alcoxi inferior, ariloxi C₈-C₁₄, tal como feniloxi, o aril(C₈-C₁₄)-alcoxi(inferior), tal como benciloxi.

65 El hidroxi esterificado es preferiblemente alcanoiloxi inferior o aril(C₆-C₁₄)-carboniloxi, tal como benzoiloxi.

El amino mono- o di-substituido es especialmente amino monosubstituido o disubstituido por alquilo inferior, arilo C₈-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)-alquilo(inferior), alcanoilo inferior o aril(C₆-C₁₂)-carbonilo.

El mercapto substituido es especialmente alquil(inferior)-tio, aril(C₈-C₁₄)-tio, aril(C₆-C₁₄)-alquil(inferior)-tio, alcanoil(inferior)-tio o aril(C₆-C₁₄)-alcanoil(inferior)-tio.

ES 2 269 793 T3

El carboxi esterificado es especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, aril(C₈-C₁₄)-alcoxi(inferior)-carbonilo o ariloxi(C₆-C₁₄)-carbonilo.

5 El carbamoilo N-mono- o N,N-di-substituido es especialmente carbamoilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo inferior, arilo C₆-C₁₄ o aril(C₆-C₁₄)-alquilo inferior.

El sulfonilo substituido es especialmente aril(C₆-C₁₄)-sulfonilo, tal como toluenosulfonilo, aril(C₆-C₁₄)-alcano(inferior)-sulfonilo o alcano(inferior)-sulfonilo.

10 El aminosulfonilo N-mono- o N,N-di-substituido es especialmente aminosulfonilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo inferior, arilo C₈-C₁₄ o aril(C₆-C₁₄)-alquilo(inferior).

15 El arilo C₈-C₁₄ es un radical arilo con de 6 a 14 átomos de carbono en el sistema anular, tal como fenilo, naftilo, fluorenilo o indenilo, que no está substituido o está substituido especialmente por halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, fenilo o naftilo, hidroxi, alcoxi inferior, fenil-alcoxi(inferior), feniloxi, alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, amino, alquil(inferior)-amino, alcanoil(inferior)-amino, fenil-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(inferior))-amino, ciano, mercapto, alquil(inferior)-tio, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, sulfo, alcano(inferior)-sulfonilo, alcoxi(inferior)-sulfonilo, aminosulfonilo, N-alquil(inferior)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(inferior)-aminosulfonilo.

20 20 Los índices n y m son en cada caso preferiblemente 1, 2 o especialmente 0. En general, se prefieren especialmente los compuestos de fórmula I en los que n y m son en cada caso 0 (cero).

25 Un radical carbohidrato alifático con hasta 29 átomos de carbono R₃, R₄, R₈ o R₁₀, que está substituido por substituyentes acílicos y tiene preferiblemente un máximo de 18, especialmente un máximo de 12 y como norma no más de 7 átomos de carbono, puede estar saturado o insaturado y es especialmente un radical alquilo inferior, alquenilo inferior, alcadienilo inferior o alquinilo inferior de cadena lineal o ramificado no substituido o substituido por substituyentes acílicos. El alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y también n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y n-heptilo; el alquenilo inferior es, por ejemplo, alilo, propenilo, isopropenilo, 2- ó 3-metalilo y 2- ó 3-butenilo; el alcadienilo inferior es, por ejemplo, 1-penta-2,4-dienilo; el alquinilo inferior es, por ejemplo, propargilo o 2-butinilo. En radicales insaturados correspondientes, el doble enlace está situado especialmente en una posición superior a la posición alfa con relación a la valencia libre. Los substituyentes son especialmente los radicales acilo definidos posteriormente aquí como substituyentes de R°, preferiblemente carboxi libre o esterificado, tal como carboxi o alcoxi(inferior)-carbonilo, ciano o di-alquil(inferior)-amino.

35 35 Un radical carbocíclico o carbocíclico-alifático R₃, R₄, R₈ o R₁₀ con hasta 29 átomos de carbono en cada caso es especialmente un radical aromático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aromático que está presente en forma no substituida o está substituido por radicales mencionados posteriormente aquí como substituyentes de R°. Un radical aromático (radical arilo) R₃ o R₄ es lo más especialmente un fenilo, también un naftilo, tal como 1- ó 2-naftilo, un 40 bifenililo, tal como especialmente 4-bifenililo, y también un antrilo, fluorenilo y azulenilo, así como sus análogos aromáticos con uno o más anillos insaturados, que está presente en forma no substituida o substituido por radicales mencionados posteriormente aquí como substituyentes de R°. Radicales aromáticos-alifáticos preferidos son radicales aril-alquilo(inferior) y aril-alquenilo(inferior), por ejemplo fenil-alquilo(inferior) o fenil-alquenilo(inferior) con un radical fenilo terminal, tal como, por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo (benzidrilo), 45 tritilo y cinamilo, y también 1- ó 2-naftilmetilo. De los radicales arilo que tienen radicales acílicos, tales como alquilo inferior, se hace mención especial de radicales o-, m- y p-tolilo y -xililo, con radicales metilo situados diversamente.

50 Un radical cicloalifático R₃, R₄, R₈ o R₁₀ con hasta 29 átomos de carbono es especialmente un radical cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalcadienilo mono-, bi- o poli-cíclico substituido o preferiblemente no substituido. La preferencia es para radicales con un máximo de 14, especialmente 12, átomos de carbono de anillo y anillos de 3 a 8, preferiblemente de 5 a 7 y lo más especialmente de 6 miembros que también pueden tener uno o más, por ejemplo dos, radicales hidrocarbonados alifáticos, por ejemplo los nombrados anteriormente, especialmente los radicales alquilo inferior, u otros radicales cicloalifáticos. Substituyentes preferidos son los substituyentes acílicos nombrados posteriormente aquí para R°.

55 55 Un radical cicloalifático-alifático R₃, R₄, R₈ o R₁₀ con hasta 29 átomos de carbono es un radical en el que un radical acílico, especialmente uno con un máximo de 7, preferiblemente un máximo de 4, átomos de carbono, tal como, especialmente, metilo, etilo y vinilo, tiene uno o más radicales cicloalifáticos como los definidos anteriormente aquí. Se hace mención especial de radicales cicloalquil-alquilo(inferior), así como sus análogos que están insaturados en el anillo y/o en la cadena, pero no son aromáticos, que tienen el anillo en el átomo de carbono terminal de la cadena. Substituyentes preferidos son los substituyentes acílicos nombrados aquí posteriormente para R°.

60 Radicales heterocíclicos R₃, R₄, R₆ o R₁₀ con hasta 20 átomos de carbono cada uno y hasta 9 heteroátomos cada uno son especialmente radicales aza-, tia-, oxa-, tiazza-, oxaza-, diaza- o tetraaza-cíclicos especialmente monocíclicos, pero también bi- o poli-cíclicos, de carácter aromático, así como radicales heterocíclicos correspondientes de este tipo que están parcialmente o, lo más especialmente, totalmente saturados, teniendo posiblemente estos radicales -si se necesita- radicales acílicos, carbocíclicos o heterocíclicos adicionales y/o posiblemente mono-, di- o poli-substituidos por grupos funcionales, preferiblemente los nombrados anteriormente aquí como substituyentes de

radicales hidrocarbonados alifáticos. Lo más especialmente, son radicales monocíclicos no substituidos o substituidos, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como 2-aziridinilo, y especialmente radicales aromáticos de este tipo, tales como pirrilo, por ejemplo 2-pirrilo o 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, y también tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo; radicales bicíclicos análogos con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno son, por ejemplo, indolilo, típicamente 2- ó 3-indolilo, quinolilo, típicamente 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, típicamente 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, típicamente 2-benzofuranilo, cromenilo, típicamente 3-cromenilo, o benzotienilo, típicamente 2- ó 3-benzotienilo; radicales monocíclicos y bicíclicos preferidos con varios heteroátomos son, por ejemplo, imidazolilo, típicamente 2- ó 4-imidazolilo, pirimidinilo, típicamente 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, típicamente 2-oxazolilo, isoxazolilo, típicamente 3-isoxazolilo, o tiazolilo, típicamente 2-tiazolilo, y benzimidazolilo, típicamente 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, típicamente 2-benzoxazolilo, o quinazolilo, típicamente 2-quinazolilo. También pueden considerarse radicales análogos parcialmente o, especialmente, completamente saturados apropiados, tales como radicales 2-tetrahidrofurilo, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2-, 3- ó 4-piperidilo y también 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo y N-mono- o N,N-bis-alquil(inferior)-2-piperazinilo. Estos radicales también pueden tener uno o más radicales acíclicos, carbocíclicos o heterocíclicos, especialmente los mencionados anteriormente aquí.

La valencia libre de los radicales heterocíclicos R_3 o R_4 debe emanar de uno de sus átomos de carbono. El heterociclico puede no estar substituido o estar substituido por uno o más, preferiblemente uno o dos, de los substituyentes nombrados posteriormente aquí para R° .

Radicales heterocíclicos-alifáticos R_3 , R_4 , R_8 o R_{10} son especialmente radicales alquilo inferior, especialmente con un máximo de 7, preferiblemente un máximo de 4 átomos de carbono, por ejemplo los nombrados anteriormente aquí, que tienen uno, dos o más radicales heterocíclicos, por ejemplo los nombrados en el párrafo precedente, estando posiblemente conectado el anillo heterocíclico a la cadena alifática también mediante uno de sus átomos de nitrógeno. Un radical heterocíclico-alifático R_1 preferido es, por ejemplo, imidazol-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo y también pirid-3-ilmetil. El heterociclico puede no estar substituido o estar substituido por uno o más, preferiblemente uno o dos, de los substituyentes nombrados posteriormente aquí para R° .

Un radical heteroalifático R_3 , R_4 , R_8 o R_{10} con hasta 20 átomos de carbono cada uno y hasta 10 heteroátomos cada uno es un radical alifático que, en lugar de uno, dos o más átomos de carbono, contiene heteroátomos idénticos o diferentes, tales como, especialmente, oxígeno, azufre y nitrógeno. Una disposición especialmente preferida de un radical heteroalifático R_1 toma la forma de radicales oxaalquilo en los que uno o más átomos de carbono se reemplazan en un alquilo preferiblemente lineal por átomos de oxígeno preferiblemente separados entre sí por varios (especialmente dos) átomos de carbono, de manera que forman un grupo repetitivo, si es necesario el grupo multirrepetitivo ($O-CH_2-CH_2-$)_q, en el que $q = 1$ a 7.

Especialmente preferido como R_3 , R_4 , R_8 o R_{10} , aparte del acilo, es alquilo inferior, particularmente metilo o etilo; alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), especialmente metoxicarbonilmetilo o 2-(terc-butoxicarbonil)etilo; carbonxi-alquilo(inferior), especialmente carboximetilo o 2-carboxietilo; o ciano-alquilo(inferior), especialmente 2-cianoetilo.

Un radical acilo R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 o R_{10} con hasta 30 átomos de carbono deriva de un ácido carboxílico, funcionalmente modificado si se necesita, un ácido sulfónico orgánico o un ácido fosfórico, tal como piro- u ortofosfórico, esterificado si es necesario.

Un acilo denominado Ac^1 y derivado de un ácido carboxílico, funcionalmente modificado si es necesario, es especialmente uno de la subfórmula $Y-C(=W)-$, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, hidrocarbilo R° con hasta 29 átomos de carbono, hidrocarbilo $R^\circ-O-$, un grupo amino o un grupo amino substituido, especialmente uno de la fórmula $R^\circ HN-$ o $R^\circ R^\circ N-$ (en la que los radicales R° pueden ser idénticos o diferentes entre sí).

El hidrocarbilo (radical hidrocarbonado) R° es un radical hidrocarbonado acíclico (alifático), carbocíclico o carbocíclico-acíclico, con hasta 29 átomos de carbono cada uno, especialmente hasta 18 y preferiblemente hasta 12 átomos de carbono, y está saturado o insaturado, no substituido o substituido. En lugar de uno, dos o más átomos de carbono, puede contener heteroátomos idénticos o diferentes, tales como especialmente oxígeno, azufre y nitrógeno, en la parte acíclica y/o cíclica; en el último caso, se describe como un radical heterocíclico (radical heterociclico) o un radical heterocíclico-acíclico.

Radicales insaturados son aquellos que contienen uno o más enlaces múltiples (dobles o triples enlaces), especialmente conjugados y/o aislados. El término radicales cíclicos incluye también radicales aromáticos y no aromáticos con dobles enlaces conjugados, por ejemplo aquellos en los que el al menos un anillo carbocíclico de 6 miembros o heterocíclico de 5 a 8 miembros contiene el número máximo de dobles enlaces no acumulativos. Radicales carbocíclicos en los que al menos un anillo está presente como un anillo aromático de 6 miembros (es decir, un anillo bencénico) se definen como radicales arilo.

Un radical hidrocarbonado no substituido acíclico R° es especialmente un radical alquilo inferior, alquenilo inferior, alcadienilo inferior o alquinilo inferior de cadena lineal o ramificado. Alquilo inferior R° es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y también n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y n-heptilo; el alquenilo inferior es, por ejemplo, alilo, propenilo, isopropenilo, 2- ó 3-metililo y 2- ó 3-buteno; el alcadienilo inferior es, por ejemplo, 1-penta-2,4-dienilo; el alquinilo inferior es, por ejemplo, propargilo o 2-butinilo.

ES 2 269 793 T3

En radicales insaturados correspondientes, el doble enlace está especialmente situado en una posición superior a la posición alfa en relación con la valencia libre.

Un radical hidrocarbonado carbocíclico R° es especialmente un radical cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalcadienilo mono-, bi- o poli-cíclico, o un radical arilo correspondiente. La preferencia es para radicales con un máximo de 14, especialmente 12, átomos de carbono de anillo y anillos de 3 a 8, preferiblemente de 5 a 7 y lo más especialmente de 6 miembros que también pueden tener uno o más, por ejemplo dos, radicales acílicos, por ejemplo los nombrados anteriormente, especialmente los radicales alquilo inferior, u otros radicales carbocíclicos. Radicales carbocíclicos-acílicos son aquellos en los que un radical acílico, especialmente uno con un máximo de 7, preferiblemente un máximo de 4, átomos de carbono, tal como especialmente metilo, etilo y vinilo, tiene uno o más radicales carbocíclicos, si es necesario aromáticos, de la definición anterior. Se hace mención especial a radicales cicloalquil- y aril-alquilo (inferior) así como sus análogos que están insaturados en el anillo y/o la cadena, y que tienen el anillo en el átomo de carbono terminal de la cadena.

El cicloalquilo R° tiene lo más preferiblemente de 3 hasta e incluyendo 10 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, así como biciclo[2,2,2]octilo, 2-biciclo [2,2,1]heptilo y adamantilo, que también puede estar substituido por uno, dos o más, por ejemplo, radicales alquilo inferior, especialmente radicales metilo; el cicloalquenilo es, por ejemplo, uno de los radicales cicloalquilo monocíclicos ya nombrados que tiene un doble enlace en la posición 1, 2 ó 3. El cicloalquil-alquilo(inferior) o -alquenilo (inferior) es, por ejemplo, un metilo, 1- ó 2-etilo, 1- ó 2-vinilo, 1-, 2- ó 3-propilo o alilo substituido por uno de los radicales cicloalquilo nombrados anteriormente, prefiriéndose los substituidos en el extremo de la cadena lineal.

Un radical arilo R° es lo más especialmente un fenilo, también un naftilo, tal como 1- ó 2-naftilo, un bifenililo, tal como especialmente 4-bifenililo, y también un antrilo, fluorenilo y azulenilo, así como sus análogos aromáticos con uno o más anillos saturados. Radicales aril-alquilo(inferior) y -alquenilo(inferior) preferidos son, por ejemplo, fenil-alquilo(inferior) o fenil-alquenilo(inferior) con un radical fenilo terminal, tal como, por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, difenilmetilo (benzhidrilo), tritilo y cinamilo, y también 1- ó 2-naftilmetilo. El arilo puede no estar substituido o estar substituido.

Radicales heterocíclicos, incluyendo radicales heterocíclicos-acílicos, son radicales aza-, tia-, oxa-, tiazza-, oxaza-, diaza-, triaza- o tetraaza-cíclicos especialmente monocíclicos, pero también bi- o poli-cíclicos, de carácter aromático, así como radicales heterocíclicos correspondientes de este tipo que están parcialmente o, lo más especialmente, totalmente saturados; si es necesario, por ejemplo como en el caso de los radicales carbocíclicos o arilo mencionados anteriormente, estos radicales pueden tener radicales acílicos, carbocíclicos o heterocíclicos adicionales y/o pueden estar mono-, di- o poli-substituidos por grupos funcionales. La parte acíclica en radicales heterocíclicos-acílicos tiene, por ejemplo, el significado indicado para los radicales carbocíclicos-acílicos correspondientes. Lo más especialmente, son radicales monocíclicos no substituidos o substituidos, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como 2-aziridinilo, y especialmente radicales aromáticos de este tipo, tales como pirrolilo, por ejemplo 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, y también tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo; radicales bicíclicos análogos con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno son, por ejemplo, indolilo, típicamente 2- ó 3-indolilo, quinolilo, típicamente 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, típicamente 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, típicamente 2-benzofuranilo, cromenilo, típicamente 3-cromenilo, o benzotienilo, típicamente 2- ó 3-benzotienilo; radicales monocíclicos y bicíclicos preferidos con varios heteroátomos son, por ejemplo, imidazolilo, típicamente 2-imidazolilo, pirimidinilo, típicamente 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, típicamente 2-oxazolilo, isoxazolilo, típicamente 3-isoxazolilo, o tiazolilo, típicamente 2-tiazolilo, y benzimidazolilo, típicamente 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, típicamente 2-benzoxazolilo, o quinazolilo, típicamente 2-quinazolilo. También pueden considerarse radicales análogos parcialmente o, especialmente, completamente saturados apropiados, tales como radicales 2-tetrahidrofurilo, 4-tetrahidrofuranilo, 2-, 3- ó 4-pirrolidilo, 2-, 3- ó 4-piperidilo y también 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo y N,N-bis-alquil(inferior)-2-piperazinilo. Estos radicales también pueden tener uno o más radicales acílicos, carbocíclicos o heterocíclicos, especialmente los mencionados anteriormente aquí. Radicales heterocíclicos-acílicos se derivan especialmente de radicales acílicos con un máximo de 7, preferiblemente un máximo de 4, átomos de carbono, por ejemplo los nombrados posteriormente aquí, y pueden tener uno, dos o más radicales heterocíclicos, por ejemplo los nombrados anteriormente aquí, estando conectado posiblemente el anillo a la cadena alifática también mediante uno de sus átomos de nitrógeno.

Como ya se ha mencionado, un radical hidrocarbilo (incluyendo un heterociclilo) puede estar substituido por uno, dos o más substituyentes (grupos funcionales) idénticos o diferentes: pueden considerarse uno o más de los siguientes substituyentes: alquilo inferior; grupos hidroxilo libres, eterificados y esterificados; grupos carboxi y grupos carboxi esterificados; grupos mercapto y alquiltio y, si es necesario, feniltio substituido; átomos de halógeno, típicamente cloro y flúor, pero también bromo y yodo; grupos halógeno-alquilo(inferior); grupos oxo que están presentes en forma de grupos formilo (es decir, aldehido) y ceto, y también acetales o cetales correspondientes; grupos azida; grupos nitro; grupos ciano; grupos amino primarios, secundarios y preferiblemente terciarios, amino-alquilo(inferior), amino-alquil (inferior) mono- o di-substituido, grupos amino primarios o secundarios protegidos por grupos protectores convencionales (especialmente alcoxi(inferior)-carbonilo, típicamente terc-butoxicarbonilo), alquilendioxi inferior, y también grupos sulfo libres o funcionalmente modificados, típicamente grupos sulfamoilo o sulfo presentes en forma libre o como sales. El radical hidrocarbilo también puede tener grupos carbamoilo, ureido o guanidino, que están libres o que tienen uno o dos substituyentes, y grupos ciano. Se considera que el uso anterior de la palabra "grupos" implica también un grupo individual.

El halógeno-alquilo(inferior) contiene preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno; se prefiere trifluorometilo o clorometilo.

Un grupo hidroxilo eterificado presente en el hidrocarbilo como substituyente es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, típicamente el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxi, que también puede estar substituido, especialmente por (i) heterociclico, en donde el heterociclico puede tener preferiblemente de 4 a 12 átomos de anillo, puede estar insaturado o parcialmente o totalmente saturado, es mono- o bi-cíclico y puede contener hasta 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y es lo más especialmente pirrolilo, por ejemplo 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, y también tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo, indolilo, típicamente 2- ó 3-indolilo, quinolilo, típicamente 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, típicamente 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, típicamente 2-benzofuranilo, cromenilo, típicamente 3-cromenilo, benzotienilo, típicamente 2- ó 3-benzotienilo; imidazolilo, típicamente 1- ó 2-imidazolilo, pirimidinilo, típicamente 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, típicamente 2-oxazolilo, isoxazolilo, típicamente 3-isoxazolilo, tiazolilo, típicamente 2-tiazolilo, benzimidazolilo, típicamente 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, típicamente 2-benzoxazolilo, quinazolilo, típicamente 2-quinazolinilo, 2-tetrahidrofurilo, 4-tetrahidrofurilo, 2- ó 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1-, 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo o N,N'-bis-alquil(inferior)-piperazinilo; y también (ii) por átomos de halógeno, por ejemplo mono-, di- o poli-substituido, especialmente en la posición 2, como en el radical 2,2,2-tricloroetoxi, 2-cloroetoxi o 2-yodoetoxi, o (iii) por hidroxi o (iv) radicales alcoxi inferior, cada uno preferiblemente monosubstituido, especialmente en la posición 2, como en el radical 2-metoxietoxi. Tales grupos hidroxilo eterificados son también radicales fenoxi y radicales fenil-alcoxi(inferior) no substituidos o substituidos, tales como, especialmente, benciloxi, benzhidriloxi y trifenilmetoxi (tritiloxi), así como radicales heterociclico, en donde el heterociclico puede tener preferiblemente de 4 a 12 átomos de anillo, puede estar insaturado o parcialmente o totalmente insaturado, es mono- o bi-cíclico y puede contener hasta tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y es lo más especialmente pirrolilo, por ejemplo 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, y también tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo, indolilo, típicamente 2- ó 3-indolilo, quinolilo, típicamente 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, típicamente 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, típicamente 2-benzofuranilo, cromenilo, típicamente 3-cromenilo, benzotienilo, típicamente 2- ó 3-benzotienilo; imidazolilo, típicamente 1- ó 2-imidazolilo, pirimidinilo, típicamente 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, típicamente 2-oxazolilo, isoxazolilo, típicamente 3-isoxazolilo, tiazolilo, típicamente 2-tiazolilo, benzimidazolilo, típicamente 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, típicamente 2-benzoxazolilo, quinazolilo, típicamente 2-quinazolinilo, 2-tetrahidrofurilo, 4-tetrahidrofurilo, 2- ó 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1-, 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo o N,N'-bis-alquil(inferior)-2-piperazinilo tal como, especialmente, 2- ó 4-tetrahidropiranilo.

Se considera en este contexto que los grupos hidroxilo eterificados incluyen grupos hidroxilo sililados, típicamente, por ejemplo, tri-alquil(inferior)-sililoxi, típicamente trimetilsililoxi y dimetil-terc-butilsililoxi, o fenil-di-alquil(inferior)-sililoxi y alquil(inferior)-difenilsililoxi.

Un grupo hidroxilo esterificado presente en el hidrocarbilo como un substituyente es, por ejemplo, alcanoiloxi inferior.

Un grupo carboxilo presente en el hidrocarbilo como un substituyente es uno en el que el átomo de hidrógeno se reemplaza por uno de los radicales hidrocarbonados caracterizados anteriormente aquí, preferiblemente un radical alquilo inferior o fenil-alquilo(inferior); un ejemplo de un grupo carboxilo esterificado es alcoxi(inferior)-carbonilo o fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo substituido, si es necesario, en la parte fenólica, especialmente el grupo metoxi, etoxi, terc-butoxi y benciloxicarbonilo, así como un grupo carboxilo lactonizado.

Un grupo amino primario -NH₂ como substituyente de los hidrocarbilos también puede estar presente en una forma protegida por un grupo protector convencional. Un grupo amino secundario tiene, en lugar de uno de los dos átomos de hidrógeno, un radical hidrocarbilo, preferiblemente uno no substituido, típicamente uno de los nombrados anteriormente, especialmente alquilo inferior, y también puede estar presente en forma protegida.

Un grupo amino terciario presente en el hidrocarbilo como substituyente tiene dos radicales hidrocarbilo diferentes o, preferiblemente, idénticos (incluyendo los radicales heterocíclicos), tales como los radicales hidrocarbilo no substituidos caracterizados anteriormente aquí, especialmente alquilo inferior.

Un grupo amino preferido es uno con la fórmula R₁₁(R₁₂)N-, en la que R₁₁ y R₁₂ son independientemente en cada caso hidrógeno, hidrocarbilo C₁-C₇ acíclico no substituido (tal como, especialmente, alquilo C₁-C₄ o alquenilo C₂-C₄) o arilo, aralquilo o aralquenilo monocíclico, substituido, si es necesario, por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y/o nitrógeno, y que tiene un máximo de 10 átomos de carbono, donde los radicales que contienen carbonos pueden estar interconectados a través de un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido, si es necesario, por hidrocarbilo. En tal caso, forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno con el átomo de nitrógeno del grupo amino. Los siguientes son ejemplos de grupos amino disubstituidos especialmente preferidos: di-alquil(inferior)-amino, típicamente dimetilamino o dietilamino, pirrolidino, imidazol-1-ilo, piperidino, piperazino, 4-alquil(inferior)-piperazino, morfolino, tiomorfolino y piperazino o 4-metilpiperazino, así como difenilamino y dibencilamino substituido, si es necesario, especialmente en la parte fenólica, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitrógeno; de los grupos protegidos se prefieren especialmente alcoxi (inferior)-carbonilamino, típicamente terc-butoxicarbonilamino, fenil-alcoxi(inferior)-carbonilamino, típicamente 4-metoxibenciloxicarbonilamino y 9-fluorenilmethoxicarbonilamino.

El amino-alquilo(inferior) está substituido lo más especialmente en la posición 1 de la cadena de alquilo inferior por amino y es especialmente aminometilo.

- El amino-alquilo(inferior) mono- o di-substituido es amino-alquilo(inferior) substituido por uno o dos radicales, en 5 donde el amino-alquilo(inferior) está lo más especialmente substituido por amino en la posición 1 de la cadena alquílica inferior y es especialmente aminometilo; los substituyentes amino aquí son preferiblemente (si están presentes 2 substituyentes en el grupo amino respectivo independientemente entre sí) del grupo que comprende alquilo inferior, tal como, especialmente, metilo, etilo o n-propilo, hidroxi-alquilo(inferior), típicamente 2-hidroxietilo, cicloalquilo C₃-C₈, especialmente ciclohexilo, amino-alquilo(inferior), típicamente 3-aminopropilo o 4-aminobutilo, N-mono- o 10 N,N-di(alquil(inferior))-amino-alquilo(inferior), típicamente 3-(N,N-dimetilamino)propilo, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(inferior)-amino y N-mono- o N,N-di-(hidroxi-alquil(inferior))-amino.

El amino-alquilo(inferior) disubstituido es también un heterociclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros unido a alquilo inferior a través de un átomo de nitrógeno (preferiblemente en la posición 1) y que tiene de 0 a 2, especialmente 15 0 ó 1, de otros heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, que no está substituido o está substituido, especialmente por uno o dos radicales del grupo que comprende alquilo inferior, típicamente metilo, y también oxo. Se prefieren aquí pirrolidino (1-pirrolidinilo), piperidino (1-piperidinilo), piperazino (1-piperazinilo), 20 4-alquil(inferior)-piperazino, típicamente 4-metilpiperazino, imidazolilo (1-imidazolilo), morfolino (4-morfolinilo) o también tiomorfolino, S-oxotiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino.

- 20 El alquilendoxi inferior es especialmente metilendoxi.

Un grupo carbamoilo que tiene uno o dos substituyentes es especialmente aminocarbonilo (carbamooilo) que está 25 substituido por uno o dos radicales en el nitrógeno; los substituyentes de amino aquí son preferiblemente (si están presentes dos substituyentes en el grupo amino respectivo independientemente entre sí) del grupo que comprende alquilo inferior, tal como, especialmente, metilo, etilo o n-propilo, hidroxi-alquilo(inferior), típicamente 2-hidroxietilo, cicloalquilo C₃-C₈, especialmente ciclohexilo, amino-alquilo(inferior), típicamente 3-aminopropilo o 4-aminobutilo, N-mono- o 30 N,N-di(alquil(inferior))-amino-alquilo(inferior), típicamente 3-(N,N-dimetilamino)propilo, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(inferior)-amino y N-mono- o N,N-di-(hidroxi-alquil(inferior))-amino; el amino disubstituido en el aminocarbamoilo es también un heterociclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros con un átomo de nitrógeno de unión y de 0 a 2, especialmente 0 ó 1, de otros heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que no está 35 substituido o está substituido, especialmente por uno o dos radicales del grupo que comprende alquilo inferior, típicamente metilo, y también oxo. Se prefieren aquí pirrolidino (1-pirrolidinilo), piperidino (1-piperidinilo), piperazino (1-piperazinilo), 4-alquil(inferior)-piperazino, típicamente 4-metilpiperazino, imidazolilo (1-imidazolilo), morfolino (4-morfolinilo) o también tiomorfolino, S-oxotiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino.

Un acilo derivado de un ácido sulfónico orgánico, que se denomina Ac², es especialmente uno con la subfórmula R^oSO₂-, en la que R^o es un hidrocarbilo como el definido anteriormente en los significados generales y específicos, 40 prefiriéndose también los últimos generalmente aquí. Especialmente preferido es el alquil(inferior)-fenilsulfonilo, especialmente 4-toluenosulfonilo.

Un acilo derivado de un ácido fosfórico, esterificado si es necesario, que se denomina Ac³, es especialmente uno con la subfórmula R^oO(R^oO)P(=O)-, en la que los radicales R^o son, independientemente entre sí, según se definen en los significados generales y específicos indicados anteriormente.

45 Se considera que los datos reducidos sobre los substituyentes dados anteriormente y posteriormente aquí son preferencias.

Compuestos preferidos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, aquellos en los que R^o tiene los siguientes 50 significados preferidos: alquilo inferior, especialmente metilo, amino-alquilo(inferior), en el que el grupo amino no está protegido o está protegido por un grupo protector de amino convencional -especialmente por alcoxi(inferior)-carbonilo, típicamente terc-alcoxi(inferior)-carbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo- por ejemplo aminometilo, R,S-, R- o preferiblemente S-1-aminoctilo, terc-butoxicarboniloaminometilo o R,S-, R- o preferiblemente S-1-(terc-butoxicarbonilamino)etilo, carboxi-alquilo(inferior), típicamente 2-carboxietilo, alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), típicamente 2-(terc-butoxicarbonil)etilo, ciano-alquilo(inferior), típicamente 2-cianoetilo, tetrahidropiraniloxi-alquilo(inferior), típicamente 4-(tetrahidropiranil)oximetilo, morfolino-alquilo(inferior), típicamente 2-(morfolino)etilo, fenilo, alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-metilfenilo, alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-metoxifenilo, imidazol-alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-[2-(imidazol-1-il)etil]oxifenilo, carboxifenilo, típicamente 4-carboxifenilo, alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-etoxicarbonilfenilo o 4-metoxifenilo, halógeno-alquil(inferior)-fenilo, 55 típicamente 4-clorometilfenilo, pirrolidinofenilo, típicamente 4-pirrolidinofenilo, imidazol-1-ilfenilo, típicamente 4-(imidazolil-1-il)fenilo, piperazinofenilo, típicamente 4-piperazinofenilo, (4-alquil(inferior)piperazino)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)fenilo, morfolinofenilo, típicamente 4-morfolinofenilo, pirrolidino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-pirrolidinometilfenilo, imidazol-1-il-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-(imidazolil-1-ilmetil)fenilo, piperazino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-piperazinometilfenilo, (4-alquil(inferior)piperazinometil)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazinometil)fenilo, morfolino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-morfolinometilfenilo, piperazinocarbonilfenilo, típicamente 4-piperazinocarbonilfenilo, o (4-alquil(inferior)piperazino)-fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)-fenilo.

5 Radicales acilo Ac^1 preferidos son radicales acilo de un ácido carboxílico que se caracterizan por la subfórmula R^o-CO- , en la que R^o tiene uno de los significados generales y preferidos anteriores del radical hidrocarbilo R^o . Radicales R^o especialmente preferidos aquí son alquilo inferior, especialmente metilo o etilo, amino-alquilo (inferior), en el que el grupo amino no está protegido o está protegido por un grupo protector de amino convencional, especialmente por alcoxi(inferior)-carbonilo, típicamente terc-alcoxi(inferior)-carbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo aminometilo, $R,S-$, $R-$ o preferiblemente $S-1$ -aminoetilo, terc-butoxicarbonilaminometilo o $R,S-$, $R-$ o preferiblemente $S-1$ -(terc-butoxicarbonilamino)etilo, carboxi-alquilo(inferior), típicamente 2-carboxietilo, alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), típicamente 2-(terc-butoxicarbonil)etilo, tetrahidropiraniloxi-alquilo(inferior), típicamente 4-(tetrahidropiranil)-oximetilo, fenilo, imidazolil-alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-[2-(imidazol-1-il)-etil]oxifenilo, carboxifenilo, típicamente 4-carboxifenilo, alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-etoxicarbonilfenilo, halógeno-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-clorometilfenilo, imidazol-1-ilfenilo, típicamente 4-(imidazol-1-il)fenilo, pirrolidino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-pirrolidinometilfenilo, piperazino-alquil (inferior)-fenilo, típicamente 4-piperazinometilfenilo, (4-alquil(inferior)-piperazinometil)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazinometil)fenilo, morfolino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-morfolinometilfenilo, piperazinocarbonilfenilo, típicamente 4-piperazinocarbonilfenilo, o (4-alquil(inferior)-piperazino)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)fenilo.

10

15

20 Un acilo Ac^1 preferido adicional se deriva de monoésteres de ácido carbónico y está caracterizado por la subfórmula $R^o-O-CO-$. Los radicales alquilo inferior, especialmente terc-butilo, son radicales hidrocarbilo R^o especialmente preferidos en estos derivados.

25 Otro acilo Ac^1 se deriva de amida de ácido carbónico (o también ácido tiocarbónico) y está caracterizado por la fórmula $R^oHN-C(=W)-$ o $R^oR^oN-C(=W)-$, en la que los radicales R^o son, independientemente entre sí, como se definen anteriormente y W es azufre y especialmente oxígeno. En particular, se prefieren compuestos en los que Ac^1 es un radical de fórmula $R^oHN-C(=W)-$, en la que W es oxígeno y R^o tiene uno de los siguientes significados preferidos: morfolino-alquilo(inferior), típicamente 2-morfolinoetilo, fenilo, alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-metoxifenilo o 4-etoxifenilo, carboxifenilo, típicamente 4-carboxifenilo, o alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-etoxicarbonilfenilo.

30 Un acilo Ac^2 preferido de subfórmula R^o-SO_2- , en la que R^o es un hidrocarbilo como el definido en los significados generales y específicos anteriores, es alquilfenilsulfonilo, típicamente 4-toluenosulfonilo.

35 Si p es 0, el átomo de nitrógeno que se une a R^3 está descargado. Si p es 1, entonces R_4 también debe estar presente y el átomo de nitrógeno que se une a R_3 y R_4 (nitrógeno cuaternario) está entonces cargado positivamente.

40 Las definiciones para un radical alifático, carbocíclico o carbocíclico-alifático con hasta 29 átomos de carbono cada uno o para un radical heterocíclico o heterocíclico-alifático con hasta 20 átomos de carbono cada uno y hasta 9 heteroátomos cada uno o acilo con hasta 30 átomos de carbono cada uno se ajustan preferiblemente a las definiciones dadas para los radicales R_3 y R_4 correspondientes. Se prefiere especialmente R_5 alquilo inferior, especialmente metilo o, lo más especialmente, hidrógeno.

55 Z es especialmente alquilo inferior, lo más especialmente metilo, o hidrógeno.

50 Si los dos enlaces indicados por líneas onduladas están ausentes en el anillo A, entonces no están presentes dobles enlaces (derivados tetrahidrogenados) entre los átomos de carbono caracterizados en la fórmula I por los números 1, 2, 3 y 4, sino solo enlaces sencillos, mientras que el anillo B es aromático (dobles enlaces entre los átomos de carbono caracterizados en la fórmula I por 8 y 9 y los caracterizados por 10 y 11). Si los dos enlaces indicados por líneas onduladas están ausentes en el anillo B, entonces no están presentes dobles enlaces (derivados tetrahidrogenados) entre los átomos de carbono caracterizados en la fórmula I por los números 8, 9, 10 y 11, sino solo enlaces sencillos, mientras que el anillo A es aromático (dobles enlaces entre los átomos de carbono caracterizados en la fórmula I por 1 y 2 y los caracterizados por 3 y 4). Si el total de cuatro enlaces indicados por líneas onduladas está ausente en los anillos A y B y se reemplaza por un total de 8 átomos de carbono, entonces no están presentes dobles enlaces (derivados octahidrogenados) entre los átomos de carbono numerados 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 en la fórmula I, sino solo enlaces sencillos.

60 55 Por su naturaleza, los compuestos de la invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente, es decir, fisiológicamente, aceptables, con tal de que contengan grupos formadores de sales. Para uso terapéutico, solo se usan sales farmacéuticamente aceptables y estas sales se prefieren. Así, los compuestos de fórmula I que tienen grupos ácidos libres, por ejemplo un grupo sulfo, fosforilo o carboxilo libre, pueden existir como una sal, preferiblemente como una sal fisiológicamente aceptable con un componente básico formador de sales. Estas pueden ser principalmente sales metálicas o amónicas, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sales sódicas, potásicas, magnésicas o cálcicas, o sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, especialmente monoaminas terciarias y bases heterocíclicas, por ejemplo trietilamina, tri-(2-hidroxietil)-amina, N-etylpiridina o N,N'-dimetilpiperazina.

65 Los compuestos de la invención que tienen un carácter básico también pueden existir como sales de adición, especialmente como sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos y orgánicos, pero también como sales cuaternarias. Así, por ejemplo, los compuestos que tienen un grupo básico, tal como un grupo amino, como un substituyente

pueden formar sales de adición de ácidos con ácidos comunes. Ácidos adecuados son, por ejemplo, ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico y bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido perclórico, o ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, láctico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, hidroximaleico, oxálico, pirúvico, fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, p-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietenosulfónico, etilenodisulfónico, halobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico o sulfanílico, y también metiotiona, triptófano, lisina o arginina, así como ácido asórbico.

10 En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos (especialmente de fórmula I) en forma libre y en forma de sus sales, incluyendo las sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos y de sus solvatos, ha de entenderse que cualquier referencia anteriormente y posteriormente aquí a los compuestos libres se refiere también a las sales correspondientes y los solvatos de las mismas, por ejemplo hidratos, según sea apropiado y conveniente.

15 Compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI, especialmente aquellos en los que R₅ es hidrógeno, poseen propiedades farmacológicas valiosas.

En el caso de los grupos de radicales o compuestos mencionados anteriormente y posteriormente aquí, las definiciones generales, en tanto sean apropiadas y convenientes, pueden reemplazarse por las definiciones más específicas indicadas anteriormente y posteriormente aquí.

Se da preferencia a compuestos de fórmula I, II, III, IV, V y VI en la que R_1 y R_2 , independientemente entre sí, son alquilo inferior, alquilo inferior substituido por halógeno, arilo C_6-C_{14} , hidroxi, alcoxi inferior, fenil-alcoxí(inferior), feniloxi, alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, amino, alquil(inferior)-amino, alcanoil(inferior)-amino, fenil-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(inferior))-amino, ciano, mercapto, alquil (inferior)-tio, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoílo, N-alquil(inferior)-carbamooílo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamooílo, sulfo, alcano(inferior)-sulfonilo, alcoxi(inferior)-sulfonilo, aminosulfonilo, N-alquil(inferior)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(inferior)-aminosulfonilo; halógeno; alcoxi inferior; ariloxi C_6-C_{14} ; aril(C_6-C_{14})-alcoxi(inferior); alcanoiloxi inferior; aril(C_6-C_{14})-carboniloxi; amino monosubstituido o disubstituido por alquilo inferior, arilo C_6-C_{14} , aril(C_6-C_{14})-alquilo(inferior), alcanoílo inferior o aril(C_6-C_{12})-carbonilo; ciano; nitro; mercapto; alquil(inferior)-tio; aril(C_6-C_{14})-tio; aril(C_6-C_{14})-alquil(inferior)-tio; alcanoil(inferior)-tio; aril(C_6-C_{14})-alcanoil(inferior)-tio, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, aril(C_6-C_{14})-alcoxi(inferior)-carbonilo; ariloxi(C_6-C_{14})-carbonilo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-disubstituido por alquilo inferior, arilo C_6-C_{14} o aril(C_6-C_{14})-alquilo(inferior); sulfo; aril(C_6-C_{14})-sulfonilo; aril(C_6-C_{14})-alcano(inferior)-sulfonilo; alcano(inferior)-sulfonilo; o aminosulfonilo N-mono- o N,N-di-substituido por alquilo inferior, arilo C_6-C_{14} o aril(C_6-C_{14})-alquilo(inferior), en donde el arilo C_6-C_{14} es un radical arilo con de 6 a 12 átomos de carbono en el sistema anular, que puede no estar substituido o estar substituido por halógeno, fenilo o naftilo, hidroxi, alcoxi inferior, fenil-alcoxi(inferior), feniloxi, alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, amino, alquil (inferior)-amino, alcanoil(inferior)-amino, fenil-alquil(inferior)-amino, N,N-di-alquil(inferior)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(inferior))-amino, ciano, mercapto, alquil(inferior)-tio, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoílo, N-alquil (inferior)-carbamooílo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamooílo, sulfo, alcano(inferior)-sulfonilo, alcoxi(inferior)-sulfonilo, aminosulfonilo, N-alquil(inferior)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(inferior)-aminosulfonilo;

n y m son independientemente entre sí 0 ó 1 ó 2, preferiblemente 0;

5 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo o N,N'-bis-alquil(inferior)-piperazinilo, tal como especialmente 2- ó 4-tetrahidropiraniloxi; alcanoiloxi inferior; carboxi; alcoxi(inferior)-carbonilo; fenil-alcoxi(inferior)-carbonilo; mercapto; alquil(inferior)-tio; feniltio; halógeno; halógeno-alquilo(inferior); oxo (excepto en la posición 1, debido a que de otro modo es acilo); azido; nitro, ciano; amino, mono-alquil(inferior)-amino; di-alquil(inferior)-amino; pirrolidino; imidazol-1-il; piperidino; piperazino; 4-alquil(inferior)-piperazino; morfolino; tiomorfolino; difenilamino o 10 dibencilamino no substituido o substituido en la parte fenólica por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro; alcoxi(inferior)-carbonilamino; fenil-alcoxi(inferior)-carbonilamino no substituido o substituido en la parte fenólica por alquilo inferior o alcoxi inferior; fluorenilmetoxicarbonilamino; amino-alquilo(inferior); amino-alquilo(inferior) monosubstituido o disubstituido, en el que el substituyente del amino se selecciona de alquilo inferior, hidroxi-alquilo(inferior), cicloalquilo C₃-C₈, amino-alquilo(inferior), N-mono o N,N-di(alquil(inferior))-amino-alquilo(inferior), amino, N-mono- o N,N-di-alquil(inferior)-amino y N-mono- o N,N-di(hidroxi-alquilo(inferior))-amino; pirrolidino-alquilo(inferior); piperidino-alquilo(inferior); piperazino-alquilo(inferior); 4-alquil(inferior)-piperazino-alquilo(inferior); imidazol-1-il-alquilo(inferior); morfolino-alquilo(inferior); tiomorfolino-alquilo(inferior); S-oxotiomorfolino-alquilo(inferior); S,S-dioxotiomorfolino-alquilo(inferior); alquilendioxi inferior; sulfamoilo; sulfo; carbamoilo; ureido; guanidino; ciano; aminocarbonilo (carbamamoilo) y aminocarboniloxi; que están substituidos por uno o dos radicales 15 en el nitrógeno, en donde los substituyentes del amino se seleccionan independientemente unos de otros del grupo que comprende alquilo inferior, hidroxi-alquilo(inferior), cicloalquilo C₃-C₆, amino-alquilo(inferior), N-mono- o N,N-di(alquil(inferior))-amino-alquilo(inferior), amino, N-mono- o N,N-di-alquil(inferior)-amino y N-mono o N,N-di(hidroxi-alquilo(inferior))-amino; pirrolidinocarbonilo; piperidinocarbonilo; piperazinocarbonilo; 4-alquil(inferior)-piperazinocarbonilo; imidazolinocarbonilo; morfolinocarbonilo; tiomorfolinocarbonilo; S-oxotiomorfolinocarbonilo 20 y S,S-dioxotiomorfolino;

25 fenilo, naftilo, fenil-alquilo(inferior) o fenil-alquenilo(inferior) con un radical fenilo terminal, que no está substituido o está monosubstituido o disubstituido por los radicales nombrados anteriormente como substituyentes de alquilo inferior, alquenilo inferior o alcadienilo inferior;

30 o heterociclicl-alquilo(inferior), en el que el heterociclico es pirrolilo, por ejemplo 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, o en un sentido más amplio también tienilo, por ejemplo 2- ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo, indolilo, típicamente 2- ó 3-indolilo, quinolilo, típicamente 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, típicamente 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, típicamente 2-benzofuranilo, cromenilo, típicamente 3-cromenilo, benzotienilo, típicamente 2- ó 3-benzotienilo, imidazolilo, típicamente 1- ó 2-imidazolilo, pirimidinilo, típicamente 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, típicamente 2-oxazolilo, isoxazolilo, típicamente 3-isoxazolilo, tiazolilo, típicamente 2-tiazolilo, benzimidazolilo, típicamente 2-benzimidazolilo, benzoxazolilo, típicamente 2-benzoxazolilo, quinazolilo, típicamente 2-quinazolinilo, 2-tetrahidrofurilo, 4-tetrahidrofurilo, 2- ó 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1-, 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo o N,N'-bis-alquil(inferior)-2-piperazinilo, que en cada caso no están substituidos o están monosubstituidos o disubstituidos por los radicales nombrados anteriormente como substituyentes de alquilo inferior, alquenilo inferior o alcadienilo inferior;

40 o acilo de la subfórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno e Y es hidrógeno, R°, R°-O-, R°NH- o R°R°N- (en donde los radicales R° pueden ser iguales o diferentes),

o

45 acilo de la subfórmula R°-SO₂-;

en donde R₄ también puede estar ausente para el compuesto de fórmula II;

o

50 R₄ está ausente para los compuestos de fórmula II, es hidrógeno o CH₃ para los compuestos de fórmula I y R₃ es acilo de la subfórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno e Y es hidrógeno, R°, R°-O-, R°HN- o R°R°N- (en donde los radicales R° pueden ser iguales o diferentes),

o

55 es acilo de la subfórmula R°-SO₂-;

en donde R° en dichos radicales tiene los siguientes significados: alquilo inferior substituido o no substituido, especialmente metilo o etilo, amino-alquil(inferior)-hidroxi-alquilo(inferior), en donde el grupo amino no está protegido o está protegido por un grupo protector de amino convencional -especialmente por alcoxi(inferior)-carbonilo, típicamente terc-alcoxi(inferior)-carbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo- por ejemplo aminometilo, R,S-, R- o preferiblemente S-1-aminoetilo, terc-butoxicarbonilaminometilo o R,S-, R- o preferiblemente S-1-(terc-butoxicarbonilamino)etilo, carboxi-alquilo(inferior), típicamente 2-carboxietilo, alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), típicamente 2-(terc-butoxicarbonil)etilo, ciano-alquilo(inferior), típicamente 2-cianoetilo, tetrahidropiraniloxi-alquilo (inferior), típicamente 4-(tetrahidropiranil)oximetilo, morfolino-alquilo(inferior), típicamente 2-(morfolino)etilo, fenilo, alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-metilfenilo, alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-metoxifenilo, imidazolil-alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-[2-(imidazol-1-il)etil]oxifenilo, carboxifenilo, típicamente 4-carboxifenilo, alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-etoxicarbonilfenilo o 4-metoxifenilo, halógeno-alquil(inferior)-fenilo,

- típicamente 4-clorometilfenilo, pirrolidinofenilo, típicamente 4-pirrolidinofenilo, imidazol-1-ilfenilo, típicamente 4-(imidazolil-1-il)fenilo, piperazinofenilo, típicamente 4-piperazinofenilo, (4-alquil(inferior)-piperazino)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)fenilo, morfolinofenilo, típicamente 4-morfolinofenilo, pirrolidino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-pirrolidinometilfenilo, imidazol-1-il-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-(imidazolil-1-ilmetil)fenilo, 5 piperazin-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-piperazinometilfenilo, (4-alquil(inferior)-piperazinometil)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazinometil)fenilo, morfolino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-morfolinometilfenilo, piperazinocarbonilfenilo, típicamente 4-piperazinocarbonilfenilo, o (4-alquil(inferior)-piperazino)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)fenilo;
- 10 p es 0 si R_4 está ausente o es 1 si R_3 y R_4 están ambos presentes y en cada caso son uno de los radicales mencionados anteriormente (para compuestos de fórmula II);
- 15 R_5 es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente hidrógeno;
- 20 X indica 2 átomos de hidrógeno, O, o 1 átomo de hidrógeno e hidroxi; o 1 átomo de hidrógeno y alcoxi inferior;
- 25 Z es hidrógeno o especialmente alquilo inferior, lo más especialmente metilo;
- y para compuestos de fórmula II, los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están ausentes preferiblemente en el anillo A y se reemplazan por cuatro átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo B, junto con el enlace paralelo respectivo, significan cada una un doble enlace;
- 25 o también los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están ausentes en el anillo B y se reemplazan por un total de 4 átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo B, junto con el enlace paralelo respectivo, significan cada una un doble enlace;
- 30 o tanto en el anillo A como en el anillo B los 4 enlaces ondulados están ausentes y se reemplazan por un total 8 átomos de hidrógeno;
- 35 o una sal de los mismos, si está presente al menos un grupo formador de sal.
- Se da preferencia particular a un compuesto de fórmula I en la que:
- 35 m y n son cada uno 0;
- 40 R_3 y R_4 son independientemente entre sí hidrógeno,
- 45 alquilo inferior no substituido o mono- o di-substituido, especialmente monosubstituido, por radicales seleccionados independientemente unos de otros de carboxi; alcoxi(inferior)-carbonilo y ciano;
- 50 o R_4 es hidrógeno o $-CH_3$, y
- 55 R_3 es como se define anteriormente o preferiblemente R_3 es acilo de la subfórmula R^o-CO , en la que R^o es alquilo inferior; amino-alquilo(inferior), en el que el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(inferior)-carbonilo; tetrahidropiraniloxí-alquilo(inferior); fenilo; imidazolil-alcoxi(inferior)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(inferior)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(inferior)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(inferior)-fenilo; piperazino-alquil(inferior)-fenilo; (4-alquil(inferior)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquil(inferior)-fenilo; piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(inferior)-piperazino)fenilo;
- 60 o es acilo de la subfórmula $R^o-O-CO-$, en la que R^o es alquilo inferior;
- 65 o es acilo de la subfórmula $R^oHN-C(=W)-$, en la que W es oxígeno y R^o tiene los siguientes significados: morfolino-alquilo(inferior), fenilo, alcoxi(inferior)-fenilo, carboxifenilo o alcoxi(inferior)-carbonilfenilo;
- 65 o R_3 es alquilo(inferior)-fenilsulfonilo, típicamente 4-toluenosulfonilo;
- ejemplos específicos adicionales de grupos R_3 preferidos se describen posteriormente para los compuestos preferidos de fórmula II,
- 65 R_5 es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente hidrógeno,
- X indica 2 átomos de hidrógeno u O;

Z es metilo o hidrógeno;

o una sal del mismo, si está presente al menos un grupo formador de sal.

5

Se da preferencia particular a un compuesto de fórmula II en la que

m y n son cada uno 0;

10 R₃ y R₄ son independientemente entre sí

hidrógeno,

15 alquilo inferior no substituido o mono- o di-substituido, especialmente monosubstituido, por radicales seleccionados independientemente unos de otros de carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo y ciano;

en donde R₄ también puede estar ausente;

o

20 R₄ está ausente y

25 R₃ es acilo de la subfórmula R^o-CO, en la que R^o es alquilo inferior, especialmente metilo o etilo; amino-alquilo(inferior), en el que el grupo amino no está protegido o está protegido por alcoxi(inferior)-carbonilo, típicamente terc-alcoxi(inferior)-carbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo aminometilo, R,S-, R- o preferiblemente S-1-aminoetilo, terc-butoxicarbonilaminometilo o R,S-, R- o preferiblemente S-1-(terc-butoxicarbonilamino)etilo, tetrahidropiraniloxi-alquilo(inferior), típicamente 4-(tetrahidropiranil)-oximetilo; fenilo; imidazolil-alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-[2-(imidazol-1-il)etil]oxifenilo, carboxifenilo, típicamente 4-carboxifenilo; alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-metoxi- o 4-etoxi-carbonilfenilo; halógeno-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-clorometilfenilo; imidazol-1-ilfenilo, típicamente 4-(imidazol-1-il)fenilo; pirrolidino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-pirrolidinometilfenilo; piperazino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-piperazinometilfenilo; (4-alquil(inferior)-piperazinometil)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazinometil)fenilo; morfolino-alquil(inferior)-fenilo, típicamente 4-morfolinometilfenilo; piperazinocarbonilfenilo, típicamente 4-piperazinocarbonilfenilo; o (4-alquil(inferior)-piperazino)fenilo, típicamente 4-(4-metilpiperazino)fenilo;

35

o es acilo de la subfórmula R^o-O-CO-, en la que R^o es alquilo inferior;

40 o es acilo de la subfórmula R^oHN-C(=W)-, en la que W es oxígeno y R^o tiene los siguientes significados preferidos: morfolino-alquilo(inferior), típicamente 2-morfolinoetilo, fenilo, alcoxi(inferior)-fenilo, típicamente 4-metoxifenilo o 4-etoxifenilo, carboxifenilo, típicamente 2-carboxifenilo, o alcoxi(inferior)-carbonilfenilo, típicamente 4-etoxicarbonilfenilo;

45 o es alquil(inferior)-fenilsulfonilo, típicamente 4-toluenosulfonilo;

50 p es 0 si R₄ está ausente o es 1 si R₃ y R₄ están ambos presentes y en cada caso son uno de los radicales mencionados anteriormente;

R₅ es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente hidrógeno,

55 X indica 2 átomos de hidrógeno u O;

Z es metilo o hidrógeno;

55 y o bien los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están preferiblemente ausentes en el anillo A y se reemplazan por 4 átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo B, junto con el enlace paralelo respectivo, significan un doble enlace;

60 o bien, además, los dos enlaces caracterizados por líneas onduladas están ausentes en el anillo B y se reemplazan por un total de 4 átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo A, junto con el enlace paralelo respectivo, significan cada una un doble enlace;

65 o bien tanto en el anillo A como en el anillo B los 4 enlaces ondulados están ausentes y se reemplazan por un total de 8 átomos de hidrógeno;

65 o una sal del mismo, si está presente al menos un grupo formador de sal.

ES 2 269 793 T3

Los compuestos más especialmente preferidos de fórmula II se seleccionan de

8,9,10,11-tetrahidroestaurosporina;

5 N-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(4-clorometilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

10 N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(4-(morfolin-4-ilmetil)benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

15 N-etil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-tosil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-triflouroacetil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

20 N-[4-(2-imidazol-1-il-etoxy)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-metoxicarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

25 N-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

éster N-tereftaloilmetílico de 1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-tereftaloil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

30 N-(4-etilpiperazinilcarbonilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(2-cianoetil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

35 N-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

yoduro de N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

40 N-BOC-glicil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-glicil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(3-(terc-butoxicarbonil)propil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

45 N-(3-carboxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(4-imidazol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

50 N-[(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)acetil]-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-BOC-1-alanil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

Hidrocloruro de N-1-alanil-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

55 N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilestaurosporina;

N-(4-carboxifenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(4-etylfenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

60 N-(N-fenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

N-(N-[2-(1-morfolino)etil]aminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

65 N-(N-[4-metoxifenil]aminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroestaurosporina;

1,2,3,4-tetrahidro-6-metilestaurosporina;

N-BOC-1,2,3,4-tetrahidrostaurosporina;

N-BOC-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilestaurosporina;

5 N-BOC-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-7-oxo-estaurosporina;

1,2,3,4,8,9,10,11-octahidrostaurosporina;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; si está presente al menos un grupo formador de sal.

10 El más especialmente preferido es el compuesto de fórmula I denominado 1,2,3,4-tetrahidrostaurosporina o una sal (particularmente farmacéuticamente aceptable) del mismo (aquí, m y n en la fórmula I son 0, R₃ es hidrógeno, R₄ está ausente, con tal de que no esté presente sal (p = 0) o es hidrógeno si está presente una sal (p = 1), R₅ es hidrógeno, los dos enlaces representados por líneas onduladas están ausentes en el anillo A y se reemplazan por un total de 4 átomos de hidrógeno y los dos representados por líneas onduladas en el anillo B son en cada caso un doble enlace junto con los enlaces paralelos, X indica 2 átomos de hidrógeno y Z es metilo).

Los más especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I en la que:

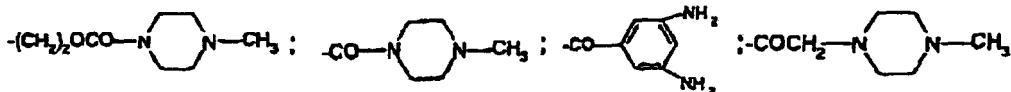
20 A) X = 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = CH₃; Z = CH₃ (estaurosporina)

B) X = 11 átomos de hidrógeno y 1 átomo de hidroxi en forma isómera (R) o (S); R₁, R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = CH₃; Z = CH₃ (UCN-01 y UCN-02)

25 C) X = 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅ = H; R₄ = CH₃; R₃ = benzoilo; Z = CH₃ (CGP41252 o PKC412 o MIDOSTAURIN)

D) X = O, R₁, R₂, R₅ = H; R₃ = CH₃; R₄ = etoxicarbonilo; Z = CH₃ (NA 382; CAS=143086-33-3)

30 E) X = 1 átomo de hidrógeno y 1 átomo de hidroxi; R₁, R₂, R₅ = H; R₃ = CH₃; Z = CH₃; y R₄ se selecciona de -(CH₂)₂OH; -CH₂CH(OH)CH₂OH; -CO(CH₂)₂CO₂Na; -(CH₂)₃CO₂H-; -COCH₂N(CH₃)₂;



F) X = 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅ = H; R₃ = CH₃; Z = CH₃ y R₄ se selecciona de N-[0-(tetrahidropiran-4-il)-D-lactoílo]; N-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-propionilo]; N-[O-(tetrahidropiran-4-il)-L-lactoílo]; N-[O-(tetrahidropiran-4-il)-D-lactoílo]; N-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-acetilo])

G) X = O; R₁, R₂, R₅ = H; R₃ = CH₃; Z = CH₃ y R₄ se selecciona de N-[O-(tetrahidropiran-4-il)-D-lactoílo]; N-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-acetilo])

45 H) X = 1 átomo de hidrógeno y 1 átomo de hidroxi, R₁, R₂, R₅ = H; R₃ = CH₃; Z = CH₃ y R₄ se selecciona de N-[O-(tetrahidropiran-4-il)-D-lactoílo]; N-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-acetilo])

La abreviatura "CAS" significa el número de registro de CHEMICAL ABSTRACTS.

50 Los compuestos más preferidos de fórmula I, por ejemplo MIDOSTAURIN [nombre no patentado internacional] están cubiertos y han sido descritos específicamente por la Patente Europea N° 0 293 110, publicada el 21 de Diciembre de 1988, así como en la Patente de EE.UU. 5.093.330, publicada el 3 de Marzo de 1992 y la Patente Japonesa N° 2 708 047, todas a nombre del solicitante. Otros compuestos preferidos están cubiertos y descritos por las solicitudes de Patente WO 95/32974 y WO 95/32976, ambas publicadas el 7 de diciembre de 1995, a nombre del solicitante.

55 Los más especialmente preferidos son los compuestos de fórmula III en la que:

A) X= 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅ = H; R₆ = CH₃; R₇ = metiloxicarbonilo; Z = H (2-metilo K252a)

60 B) X= 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅, R₆ = H; R₇ = metiloxicarbonilo; Z = H (K-252a)

C) X= 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅, R₆ = H; R₇ = metiloxicarbonilo; Z= CH₃ (KT-5720)

Los más especialmente preferidos son los compuestos de fórmula IV en la que:

65 A) X = O; R₁, R₂, R₅ = H; R₈ = CH₂-NMe₂; R₈ = CH₃; m' = n' = 2

ES 2 269 793 T3

B) X= O; R₁, R₂, R₅ = H; R₈ = CH₂-NH₂; R₈ = CH₃; m' = 2; n' = 1 (Ro-31-8425; CAS=151342-35-7)

Los más especialmente preferidos son los compuestos de fórmula V en la que:

- 5 A) X = O; R₁, R₂, R₅ = H; R₈ = CH₃; R₁₀ = -(CH₂)₃-NH₂; (Ro-31-7549; CAS=138516-31)
- B) X = O; R₁, R₂, R₅ = H; R₈ = CH₃; R₁₀ = -(CH₂)₃-S-(C=NH)-NH₂; (Ro-31-8220; CAS=125314-64-9))
- 10 C) X = O; R₁, R₂, R₅ = H; R₈ = CH₃; R₁₀ = -CH₃.

Los más especialmente preferidos son los compuestos de fórmula VI en la que:

- 15 A) X = 2 átomos de hidrógeno; R₁, R₂, R₅ = H, R₄ = CH₃; Z = CH₃; Ra se selecciona de metilo o alquilo C₁-C₁₀, arilmetilo, C₆H₅CH₂-.

15 Los derivados de estaurosponina y su procedimiento de fabricación se han descrito típicamente en muchos documentos de la técnica anterior, bien conocidos por el experto en la técnica.

20 Los compuestos de fórmula I y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en las Patente Europea N° 0 296 110 publicada el 21 de diciembre de 1988, así como en la Patente de EE.UU. 5.093.330 publicada el 3 de marzo de 1992 y la Patente Japonesa N° 2 708 047, todas a nombre del solicitante. Los compuestos de fórmula I que tienen una substitución de tetrahidropiran-4-il-lactoílo en R₄ se han descrito en la Patente Europea N° 0 624 590 publicada el 17 de noviembre de 1994. Otros compuestos se han descrito en la Patente Europea N° 0 575 955 publicada el 29 de diciembre de 1993, la Patente Europea N° 0 238 011 publicada el 23 de septiembre de 1987 (UCN-O1), la Solicitud de Patente Internacional EP 98/04141 publicada como WO99/02532 el 3 de julio de 1998.

25 Los compuestos de fórmula II y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en la Patente Europea N° 0 296 110 publicada el 21 de diciembre de 1988, así como en la Patente de EE.UU. N° 5.093.330 publicada el 3 de marzo de 1992 y la Patente Japonesa N° 2 708 047, todas a nombre del solicitante.

30 Los compuestos de fórmula III y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en las solicitudes de patente que reivindican la prioridad de la solicitud de Patente de EE.UU. US 920102 presentada el 24 de julio de 1992 (es decir, las Patentes Europeas N° 0 768 312 publicada el 16 de abril de 1997, N° 1 002 534 publicada el 24 de mayo de 2000, N° 0 651 754 publicada el 10 de mayo de 1995).

35 Los compuestos de fórmula IV y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en las solicitudes de patente que reivindican la prioridad de las solicitudes de Patente Británica GB 9309602 y GB 9403249, respectivamente, presentadas el 10 de mayo de 1993 y el 21 de febrero de 1994 (es decir, Patentes Europeas N° 0 624 586 publicada el 17 de noviembre de 1994, N° 1 002 534 publicada el 24 de mayo de 2000, N° 0 651 754 publicada el 10 de mayo de 1995).

40 Los compuestos de fórmula V y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en las solicitudes de patente que reivindican la prioridad de las solicitudes de Patente Británica GB 8803048, GB 8827565, GB 8904161 y GB 8928210, presentadas respectivamente el 10 de febrero de 1988, el 25 de noviembre de 1988, el 23 de febrero de 1989 y el 13 de diciembre de 1989 (es decir Patentes Europeas N° 0 328 026 publicada el 16 de agosto de 1989 y N° 0 384 349 publicada el 29 de agosto de 1990).

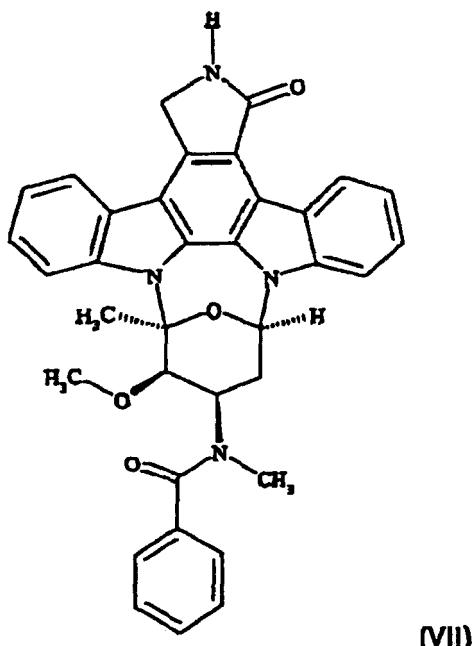
45 Los compuestos de fórmula VI y su procedimiento de fabricación se han descrito específicamente en las solicitudes de patente que reivindican la prioridad de las solicitudes de Patente de EE.UU. 07/777.395 (Con), presentada el 10 de octubre de 1991 (es decir, Solicitud de Patente Internacional WO 93/07153 publicada el 15 de abril de 1993).

50 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse a partir de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications)

55 El Derivado de estaurosponina preferido de acuerdo con la invención es la N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazepin-11-il]-N-metilbenzamida de la fórmula (VII):

60

65



o una sal de la misma (denominado en lo sucesivo “Compuesto de fórmula VII o MIDOSTAURIN”).

30 El compuesto de fórmula VII también se conoce como MIDOSTAURIN [nombre no patentado internacional] o PKC412.

35 El MIDOSTAURIN es un derivado del alcaloide presente en la naturaleza estaurosporina y se ha descrito específicamente en la Patente Europea Nº 296 110 publicada el 21 de diciembre de 1988, así como en la Patente de EE.UU. Nº 5.093.330 publicada el 3 de marzo de 1992 y la Patente Japonesa Nº 2 708 047, todas a nombre del solicitante.

40 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el MIDOSTAURIN posee propiedades terapéuticas que lo hacen particularmente útil como un inhibidor de receptores FLT3 y especialmente en el tratamiento y la profilaxis de leucemias y síndromes mielodisplásicos. Este compuesto muestra una potencia inesperadamente alta para la quinasa del receptor FLT3.

45 Los Derivados de estaurosporina, por ejemplo MIDOSTAURIN, se identificaron originalmente como un inhibidor de proteína quinasa C (PKC) (Meyer T, Regenass U, Fabbro D y otros; Int J Cancer 43: 851-856, 1989).

50 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los Derivados de estaurosporina poseen propiedades terapéuticas que los hacen particularmente útiles como un inhibidor de receptores FLT3 y especialmente en el tratamiento y la profilaxis de leucemias y síndromes mielodisplásicos. Este compuesto muestra una potencia inesperadamente alta hacia la quinasa receptora FLT3.

55 La presente invención trata así del uso de DERIVADOS DE ESTAUROSPORINA para la preparación de un fármaco para inhibir quinasa receptora FLT3 y efectos aguas abajo (mediados por SH2).

60 La presente invención trata más particularmente del uso de Derivados de estaurosporina para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, más particularmente actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3 mutante. Enfermedades preferidas que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3 son leucemia y síndrome mielodisplásico.

65 La presente invención trata más particularmente del uso de Derivados de estaurosporina para la preparación de un fármaco para el tratamiento de leucemias y síndromes mielodisplásicos, lo más preferiblemente para el tratamiento de leucemias y síndromes mielodisplásicos que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

70 En una modalidad preferida, la presente invención trata del uso de Derivados de estaurosporina para la preparación de un fármaco para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, lo más preferiblemente para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

75 Preferiblemente, la presente invención también es útil para tratar mamíferos, especialmente seres humanos, que sufren enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, que comprende adminis-

trar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad inhibidora de la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 de *N*-(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-oxo-9,13-epoxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-*il*]-*N*-metilbenzamida de la fórmula (VII).

5 La presente invención también trata de un uso en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VII se administra a un sujeto mamífero de 7 a 4 veces a la semana o de aproximadamente 100% a aproximadamente 50% de los días del período de tiempo, durante un período de una a seis semanas, seguido por un período de una a tres semanas, en el que el agente no se administra, y repitiéndose este ciclo durante de uno a varios ciclos.

10 Preferiblemente, este uso se utiliza para tratar leucemias y síndromes mielodisplásicos.

Más preferiblemente, este uso se utiliza para tratar leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.

15 En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de Derivados de estaurosporina para la preparación de una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, más particularmente actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3 mutante.

20 Los Derivados de estaurosporina tienen propiedades farmacológicas útiles, en particular, inhiben la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 en concentraciones en el intervalo de 0,01 a 1,0 μ M.

In vivo, la actividad de los Derivados de estaurosporina, especialmente los compuestos de fórmula I o II, puede demostrarse, por ejemplo, en una sola administración oral al día a animales en dosis en el intervalo de 5 a 300 o de 25 100 a 200 mg/kg de peso corporal al día.

25 Por lo tanto, los Derivados de estaurosporina son muy altamente adecuados para el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la actividad desregulada de receptores de tirosina quinasa FLT3, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico.

30 FLT3 es un miembro de la familia de tirosinas quinásas receptoras (RTK) tipo III. FLT3 (tirosina quinasa similar a fms) también se conoce como FLk-2 (quinasa hepática fetal 2).

35 La expresión aberrante del gen de FLT3 se ha documentado en leucemias tanto de adulto como de niño, incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de trilinaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y síndrome mielodisplásico (MDS).

40 Mutaciones activadoras del receptor FLT3 se han encontrado en aproximadamente 35% de pacientes con leucemia mieloblástica aguda (AML) y se asocian con un pronóstico pobre. La mutación más común implica una duplicación puntual en la asparagina 835. Ambas de estas mutaciones están asociadas con la activación constitutiva de la actividad de tirosina quinasa de FLT3 y dan como resultado proliferación y señales de viabilidad en ausencia de ligandos. Se ha observado que los pacientes que expresan la forma mutante del receptor tienen una posibilidad disminuida de curación. Así, existe una evidencia acumulativa de un papel para la actividad de quinasa FLT3 hiperactivada (mutada) en leucemias y síndrome mielodisplásico humanos.

45 Esto ha impulsado al solicitante a investigar nuevos inhibidores del receptor FLT3 como un posible sistema terapéutico en estos pacientes, para los cuales las terapias de fármacos actuales ofrecen poca utilidad, y para pacientes tales que previamente han fracasado con terapias de fármacos disponibles actuales y/o terapias de trasplante de células pluripotenciales.

50 El término “enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3”, según se usa aquí, incluye, pero no se limita a, leucemias que incluyen leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de trilinaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y síndrome mielodisplásico (MDS). Además, este término incluye específicamente enfermedades resultantes de la mutación del receptor FLT3.

55 Las leucemias resultan generalmente de una lesión genética adquirida (no heredada) al DNA de células hematopoyéticas inmaduras de la médula ósea, los nódulos linfáticos, el bazo u otros órganos del sistema sanguíneo e inmunológico. Los efectos son el crecimiento acelerado y el bloqueo en la maduración de las células, que dan como resultado la acumulación de células llamadas “blastos leucémicos”, que no funcionan como células sanguíneas normales; y un fallo para producir células normales de la médula, que conduce a una deficiencia de glóbulos rojos (anemia), plaquetas y glóbulos blancos normales. Las células blásticas son producidas normalmente por la médula ósea y habitualmente se desarrollan en células sanguíneas maduras, comprendiendo aproximadamente 1 por ciento de todas las células de la médula. En la leucemia, los blastos no maduran apropiadamente y se acumulan en la médula ósea. En la leucemia mieloide aguda (AML), estos se llaman mieloblastos mientras que en la leucemia linfoblástica aguda (ALL), se conocen como linfoblastos.

Otra leucemia es la MLL (leucemia de linaje mixto).

ES 2 269 793 T3

El término “AML con mielodisplasia de trilingaje (AML/TMDS)” se refiere a una forma no común de leucemia caracterizada por un marco dishematopoyético que acompaña a la leucemia aguda, una respuesta escasa a la quimioterapia de inducción y una tendencia a la recaída con síndrome mielodisplásico puro.

5 El término “síndrome mielodisplásico (MDS)” se refiere a un grupo de trastornos sanguíneos en los que la médula ósea deja de funcionar normalmente, dando como resultado una deficiencia en el número de células sanguíneas sanas. En comparación con la leucemia, en la que se produce un tipo de células sanguíneas en grandes cantidades, cualquiera y a veces todos los tipos de células sanguíneas son afectadas en el MDS. Al menos 10.000 nuevos casos se producen anualmente en los Estados Unidos. Hasta un tercio de los pacientes diagnosticados con MDS progresan 10 para desarrollar leucemia mieloide aguda. Por esta razón, la enfermedad se denomina a veces preleucemia. El síndrome mielodisplásico a veces también se denomina mielodisplasia, dismielopoyesis o leucemia oligoblastica. El MDS también se denomina leucemia latente cuando permanecen en la médula altos números de células blásticas.

15 El síndrome mielodisplásico resulta, como la leucemia, de una lesión genética al DNA de una sola célula de la médula ósea. Ciertas anormalidades en los cromosomas están presentes en pacientes con MDS. Estas anormalidades se denominan traslocaciones, que se producen cuando una parte de un cromosoma se rompe y se une a una parte rota de un cromosoma diferente. Los mismos defectos se encuentran frecuentemente en la leucemia mieloide aguda. El MDS difiere de la leucemia debido a que todas las células sanguíneas del paciente son anormales y se derivan todas 20 de la misma célula pluripotencial dañada. En pacientes con leucemia, la médula ósea contiene una mezcla de células sanguíneas enfermas y sanas.

25 La AML y los síndromes mielodisplásicos avanzados se tratan actualmente con altas dosis de fármacos quimioterapéuticos citotóxicos tales como arabinósido de citosina y daunorubicina. Este tipo de tratamiento induce a aproximadamente 70% de los pacientes a entrar en remisión hematológica. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes que entran en remisión recaerán más tarde a pesar de la administración de quimioterapia durante varios períodos de tiempo. Casi todos los pacientes que no entran en remisión inicialmente o recaen más tarde después de obtener la remisión morirán finalmente a causa de la leucemia. El trasplante de médula ósea puede curar hasta 50-60% de los pacientes que sufren el proceso, pero solo aproximadamente un tercio de todos los pacientes con AML o MDS pueden elegirse para recibir un trasplante. Se necesitan urgentemente fármacos nuevos y eficaces para tratar a los pacientes que 30 no entran en remisión con terapias estándar, pacientes que recaen más tarde y pacientes que no pueden elegirse para el trasplante de células pluripotenciales. Además, un nuevo fármaco eficaz podría añadirse a la terapia estándar con la expectativa razonable de que diera como resultado quimioterapia de inducción mejorada para todos los pacientes.

35 En la presente descripción, el término “tratamiento” incluye tratamiento tanto profiláctico como preventivo así como tratamiento curativo o supresor de la enfermedad, incluyendo tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad así como pacientes enfermos. Este término incluye además el tratamiento para el retraso del avance de la enfermedad.

40 El término “curativo”, según se usa aquí, significa eficacia para tratar episodios en curso que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

El término “profiláctico” significa la prevención del comienzo o la recurrencia de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

45 El término “retraso del avance”, según se usa aquí, significa la administración del compuesto activo a pacientes que están en un pre-estadio o en una fase inicial de la enfermedad que ha de tratarse, pacientes en los cuales, por ejemplo, se diagnostica una preforma de la enfermedad correspondiente o pacientes que están en un estado, por ejemplo durante un tratamiento médico o un estado resultante de un accidente, bajo el cual es probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

50 Para buscar compuestos elegidos como objetivo por FLT3, el solicitante rastreó los efectos inhibidores de varios compuestos en dos tipos diferentes de ensayos.

55 - Los ensayos de tirosina proteína quinasa con GST-Flt-3 purificada se llevaron a cabo en un volumen final de 30 μ l que contenían 200-1800 mg de proteína enzimática. La actividad se ensayó en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de 33 P a partir de [γ 33 P]ATP en substratos apropiados. En este ensayo, el MIDOSTAURIN inhibe la transferencia del gamma-fosfato de ATP sobre el OH de tirosinas en el substrato proteínico mediante la quinasa Flt-3 en el intervalo de 0,1 a 1,0 mM.

60 - Se utiliza un ensayo basado en células para identificar inhibidores de tirosina quinasa receptora FLT3 mutante. La técnica general implica comparar los efectos de posibles inhibidores sobre líneas celulares que dependen de FLT3 mutante para la proliferación, frente a líneas celulares que no dependen de FLT3 mutante para la proliferación. Se usan líneas celulares que expresan dos formas diferentes de FLT3 activada mutada: células Ba/F3-FLT3-ITD que expresan un mutante de FLT3 con una “Duplicación Interna en Tándem” (ITD) dentro del dominio de yuxtamembrana del receptor, células Ba/F3-FLT3-D835Y que expresan un receptor FLT3 que contiene una mutación que convierte asparagina en la posición 835 en tirosina. La proliferación inhibida con MIDOSTAURIN de células tanto Ba/F3-FLT3-ITD como Ba/F3-D835Y a una IC50 de < 10 nM. El MIDOSTAURIN no inhibía el crecimiento de células Ba/F3 no transformadas a concentraciones de hasta 500 mM y los efectos inhibidores del crecimiento del COMPUESTO I sobre

células Ba/F3-FLT3-ITD no podía invertirse mediante la adición de altas concentraciones de IL-3 para proporcionar una señal de viabilidad alternativa. A las concentraciones requeridas para inhibir la proliferación de líneas celulares dependientes de FLT3, el MIDOSTAURIN no era citotóxico contra varias líneas celulares humanas de leucemia y linfoma que no tenían receptores FLT3 mutantes (quinasas hiperactivadas), sugiriendo que el fármaco tiene un grado alto

5 inesperado de especificidad como un agente citotóxico. En conjunto, estos resultados indican que el MIDOSTAURIN es un potente inhibidor de la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 mutante y es un candidato prometedor para probar como un agente antileucémico en pacientes con receptores FLT3 mutantes. En particular, inhibe la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 en concentraciones en el intervalo de 0,01 a 1,0 μ M.

10 Esta gama imprevisible de propiedades significa que el uso de DERIVADOS DE ESTAUROSPORINA es de particular interés para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3. Este compuesto tiene un alto margen de seguridad, alta afinidad y selectividad.

15 Este efecto puede especialmente ser clínicamente pertinente para pacientes con leucemia, especialmente leucemia mieloide aguda (AML) y síndrome mielodisplásico (MDS).

20 Para demostrar que los Derivados de estaurosorina son particularmente adecuados para el tratamiento de leucemias o síndromes mielodisplásicos con buen margen terapéutico y otras ventajas, pueden llevarse a cabo experimentos clínicos de una manera conocida por el experto.

25 La dosificación precisa de Derivados de estaurosorina que han de emplearse para inhibir actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 depende de varios factores incluyendo el paciente, la naturaleza y la gravedad del estado que se trate, el modo de administración. Sin embargo, en general, la inhibición satisfactoria de la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 se alcanza cuando los Derivados de estaurosorina se administran (compruébese la administración preferida) parenteralmente, por ejemplo intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intratumoralmente o rectalmente, o enteralmente, por ejemplo oralmente, preferiblemente intravenosamente u oralmente, intravenosamente a una dosificación diaria de 1-300 mg/kg de peso corporal, para la mayoría de los primates superiores, una dosis diaria de 50-5000, preferiblemente 500-300 mg, en experimentos en seres humanos una dosis total de 225 mg/día era lo más presumiblemente la dosis tolerada máxima (MTD). Una dosificación diaria intravenosa preferida es 1-75 mg/kg de peso corporal o, para la mayoría de los primates superiores, una dosificación diaria de 50-1500 mg. Una dosificación intravenosa típica es 20 mg/kg, de tres a cinco veces a la semana.

30 35 Lo más preferiblemente, los Derivados de estaurosorina, especialmente MIDOSTAURIN, se administran oralmente, mediante formas de dosificación tales como microemulsiones, geles blandos o dispersiones sólidas en dosificaciones de hasta de 150 mg/día, administradas en una, dos o tres veces.

40 Habitualmente, una dosis pequeña se administra inicialmente y la dosificación se incrementa gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el paciente bajo tratamiento. El límite superior de dosificación es el impuesto por los efectos secundarios y puede determinarse mediante un experimento para el paciente que se trate.

45 Los Derivados de estaurosorina pueden combinarse con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de otros adyuvantes farmacéuticos convencionales y administrarse enteralmente, por ejemplo oralmente, en forma de tabletas, cápsulas, capsulillas, etc., o parenteralmente, por ejemplo intraperitonealmente o intravenosamente, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enterales y parenterales pueden prepararse por medios convencionales.

50 55 Las soluciones para infusión de acuerdo con la presente invención son preferiblemente estériles. Esto puede efectuarse fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. La formación aséptica de cualquier composición en forma líquida, el llenado aséptico de viales y/o combinar una composición farmacéutica de la presente invención con un diluyente adecuado bajo condiciones asépticas son bien conocidos para el destinatario experto.

60 Los Derivados de estaurosorina pueden formularse como composiciones farmacéuticas enterales y parenterales que contienen una cantidad de la substancia activa que es eficaz para inhibir la actividad de tirosina quinasa receptora FLT3, estando tales composiciones en forma de dosificación unitaria y comprendiendo tales composiciones un portador farmacéuticamente aceptable.

65 Los Derivados de estaurosorina pueden usarse solos o combinados con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo para usar en estas patologías. Estos compuestos activos pueden combinarse en la misma preparación farmacéutica o en forma de preparaciones combinadas "estuche de partes", en el sentido de que los componentes de la combinación pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de los componentes de la combinación, es decir, simultáneamente o en puntos temporales diferentes. A continuación las partes del estuche de partes pueden, por ejemplo, administrarse simultáneamente o escalonarse cronológicamente, esto es en diferentes puntos temporales y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. Ejemplos no limitativos de compuestos que pueden citarse para usar en combinación con Derivados de estaurosorina son fármacos quimioterapéuticos citotóxicos, tales como arabinósido de citosina, daunorrubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, VP-16, etc. Además, los Derivados de estaurosorina podrían combi-

narse con otros inhibidores de transducción de señales u otros fármacos dirigidos a oncogenes con la esperanza de que resulte una sinergia significativa.

5 Ejemplos de composiciones útiles se describen en las Patentes Europeas Nº 0 296 110, Nº 0 657 164, Nº 0 296 110, Nº 0 733 372, Nº 0 711 556, Nº 0 711 557, todas a nombre del solicitante.

10 Las composiciones preferidas se describen en la Patente Europea Nº 0 657 164 publicada el 14 de junio de 1995. Las composiciones farmacéuticas descritas comprenden una solución o dispersión de compuestos de fórmula I, tales como MIDOSTAURIN, en un glicérido de polialquilenglicol saturado, en el que el glicérido de glicol es una mezcla de ésteres glicerílicos y polietilenglicólicos de uno o más ácidos grasos saturados C8-C18.

Se describen posteriormente aquí dos procedimientos de fabricación de tales composiciones.

Composición A

15 Gelucire 44/14 (82 partes) se funde calentando hasta 60°C. MIDOSTAURIN en polvo (18 partes) se añade al material fundido. La mezcla resultante se homogeneiza y la dispersión obtenida se introduce en cápsulas de gelatina dura de diferente tamaño, de modo que algunas contengan una dosificación de 25 mg y otras una dosificación de 75 mg del MIDOSTAURIN. Las cápsulas resultantes son adecuadas para la administración oral.

20 Composición B

25 Gelucire 44/14 (86 partes) se funde calentando hasta 60°C. MIDOSTAURIN en polvo (14 partes) se añade al material fundido. La mezcla se homogeneiza y la dispersión obtenida se introduce en cápsulas de gelatina dura de diferente tamaño, de modo que algunas contienen una dosificación de 25 mg y otras una dosificación de 75 mg del MIDOSTAURIN. Las cápsulas resultantes son adecuadas para la administración oral.

30 Gelucire 44/14, disponible comercialmente de Gattefossé, es una mezcla de ésteres de ácidos grasos saturados C₈-C₁₈ con glicero y un polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1500, siendo las especificaciones para la composición del componente de ácido graso, en peso, 4-10% de ácido caprílico, 3-9% de ácido cáprico, 40-50% de ácido láurico, 14-24% de ácido mirístico, 4-14% de ácido palmítico y 5-15% de ácido esteárico.

Un ejemplo preferido de la formulación de Gelucire consiste en:

35 Gelucire (44/14): 47 g

MIDOSTAURIN: 3,0 g cargados en un matraz de cierre a rosca de 60 ml

40 *Un ejemplo preferido de gel blando contendrá las siguientes microemulsiones:*

Glicéridos de aceite de maíz	85,00 mg
Polietienglicol 400	128,25 mg
Cremophor RH 40	213,75 mg
45 MIDOSTAURIN	25,00 mg
DL-alfa-tocoferol	0,50 mg
Etanol absoluto	33,90 mg
Total	486,40 mg

50 Sin embargo, debe entenderse claramente que estos solo tiene propósitos de ilustración.

55 En una modalidad preferida, esta invención se refiere al uso o el método que se describen aquí, en donde la cantidad eficaz diaria del compuesto de fórmula VI es de 100 a 300 mg, preferiblemente de 125 mg a 250 mg, lo más preferiblemente de 220 a 230 mg, preferiblemente 225 mg.

Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula VI se administra una, dos o tres veces al día, para una dosis total de 100 a 300 mg al día.

60 En una modalidad muy preferida, el compuesto de fórmula VI se administra tres veces al día, para una dosis total de 220 a 230, preferiblemente 225 mg al día, y preferiblemente en una dosis por administración de 70 a 80 mg, preferiblemente 75 mg.

65 En otra modalidad más, esta invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende material de envasado y *N*-(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*;3',2',1'-*lm*]pirrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-il)-*N*-metilbenzamida de la fórmula (VII) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, contenidas dentro de dicho material de envasado, en donde dicho material de envasado comprende directrices etiquetadas que indican que dicho compuesto de fórmula (VII), o dicha sal farmacéuticamente

aceptable, ha de administrarse a mamíferos que sufren enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, en una cantidad de 50 a 500 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, preferiblemente de 125 mg a 250 mg, preferiblemente de 220 a 230 mg, lo más preferiblemente de 225 mg, siguiendo un régimen de dosificación específico para inhibir el desarrollo de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

5 Preferiblemente, se refiere a un artículo de fabricación en el que el compuesto de fórmula VII se administra tres veces al día, para una dosis total de 220 a 230 mg, preferiblemente 225 mg al día y preferiblemente una dosis de 70 a 10 80 mg, lo más preferiblemente 75 mg por administración, para tratar leucemias, especialmente leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo. Una modalidad preferida se refiere a un artículo de fabricación que comprende cápsulas de gel blando que contienen 25 mg del compuesto de fórmula VII.

15 La eficacia de los Derivados de estaurosporina para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3 se ilustra mediante los resultados de las siguientes pruebas farmacológicas (ejemplos 1 a 2). Estos ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance de ningún modo.

Ejemplo 1

Flt-3 (Producción y medida de la actividad)

20 El vector donante baculovírico pFbacG01 se usó para generar un baculovirus recombinante que expresa la región de aminoácidos aminoácidos 563-993 de los dominios de quinasa intracitoplásmicos de Flt-3 humana. Las secuencias de codificación para el dominio citoplásmico de Flt-3 se amplificaron mediante PCR a partir de bibliotecas de c-DNA humano (Clontech). Los fragmentos de DNA amplificados y el vector pFbacG01 se hicieron compatibles para 25 la ligación mediante digestión con BamH1 y Hind III. La ligación de estos fragmentos de DNA daba como resultado el plásmido donante baculovírico Flt-3(1.1.). La producción de los virus, la expresión de proteínas en células Sf9 y la purificación de proteínas fusionadas a GST se realizaron como sigue:

30 (Generación de vectores de fusión de GST Bac-to-Bac): Se generaron vectores donantes pFbacG01, pFbacGST2T y pFbacGSTx3 Bac-to-BacTM a partir de pAcG1, pAcG2T y pAcG3X, respectivamente, que facilitan la expresión de proteínas de fusión de GST con la posibilidad de segmentación con trombina (pFbacGT2) o factor Xa (pFbacGSTx3) mientras que pFbacG01 no expresa sitio de segmentación proteolítica. Estos se generaron en las propias instalaciones mediante aislamiento del fragmento de DNA que contiene el gen para GST con la proteasa C-terminal y sitios de restricción mediante digestión con enzimas de 35 restricción del vector donante baculovírico de PharMingen pertinente con EcoRV y EcoRI. Este fragmento EcoRV/EcoRI se ligó en el vector pFastBac1 que se había digerido por restricción con BamHI, terminado en extremos romos mediante reacción de Klenow y subsiguientemente digerido con EcoRI para generar un vector de extremos romos/EcoRI.

40 (Producción de virus): Vectores de transferencia que contienen los dominios de quinasa se transfirieron a la línea celular DH10Bac (GIBCO) y se cultivaron en placas sobre placas de agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (transportado por las bacterias) son azules. Las colonias blancas simples se recogieron y el DNA viral (bácmido) se aisló de las bacterias mediante procedimientos de purificación de plásmidos estándar. Células Sf9 o Sf21 se transfectaron a continuación 45 en matraces de 25 cm² con el DNA viral usando el reactivo Cellfектin.

50 (Determinación de expresión de proteína a pequeña escala en células Sf9): Medios que contienen virus se 55 recogieron del cultivo celular transfectado y se usaron para la infección para incrementar su valoración. Medios que contienen virus obtenidos después de dos rondas de infección se usaron para la expresión de proteína a gran escala. Para la expresión de proteína a gran escala, placas de cultivo tisular redondas de 100 cm² se sembraron con 5 x 10⁷ células/placa y se infectaron con 1 ml de medio que contiene virus (aproximadamente 5 MOIs). Despues de 3 días las células se rascaron de la placa y se centrifugaron a 500 rpm durante 5 minutos. Los nódulos celulares de 10-20 placas de 100 cm² se resuspendieron en 50 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, NP-40 al 1%, DTT 1 mM, PMSF 1 mM) enfriado con hielo. Las células se agitaron sobre hielo durante 5 minutos y a continuación se centrifugaron a 5000 rpm durante 20 minutos.

60 (Purificación de proteínas etiquetadas con GST): El lisado celular centrifugado se cargó en una columna de glutatióna-sepharose de 2 ml (Pharmacia) y se lavó tres veces con 10 ml de Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. Las proteínas etiquetadas con GST se eluyeron a continuación mediante 10 aplicaciones (1 ml cada una) de Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, glutatióna reducida 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10%, y se almacenaron a -70°C.

65 Se llevaron a cabo ensayos de tirosina proteína quinasa con GST-Flt-3 purificada en un volumen final de 30 µl que contenían 200-1800 ng de proteína enzimática (dependiendo de la actividad específica), Tris-HCl 20 mM, pH 7,6, MnCl₂ 3 mM, MgCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, Na₂VO₄ 10 µM, 3 µg/ml de poli(Glu,Tyr) 4:1, DMSO al 1%, ATP 8,0 µM, [γ ³²P]ATP 0,1 µCi). La actividad se ensayó en presencia o ausencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³²P a partir de [γ ³²P]ATP en substratos apropiados. El ensayo (30 µl) se llevó a cabo en placas de 96 pocillos a temperatura

ambiente durante 20 minutos bajo condiciones descritas posteriormente y se terminó mediante la adición de 20 μ l de EDTA 125 mM. Subsiguientemente, 40 μ l de la mezcla de reacción se transfirieron sobre membrana Immobilon-PVDF (Millipore, Bedford, MA, USA) previamente embebida durante 5 minutos con metanol, enjuagada con agua, a continuación embebida durante 5 minutos con H₃PO₄ al 0,5% y montada sobre una tubería de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de transferir en forma de gota las muestras, el vacío se conectó y cada pocillo se enjuagó con 200 μ l de H₃PO₄ al 0,5%. Las membranas se retiraron y se lavaron cuatro veces en un agitador con H₃PO₄ al 1,0% y una vez con etanol. Las membranas se contaron después de secar a temperatura ambiente, montando en una trama de 96 pocillos Packard Top Count96, y se añadieron 10 μ l/pocillo de Microscint TM (Packard). Los valores de IC50 se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto por duplicado, a cuatro concentraciones (habitualmente 0,01, 0,1, 1 y 10 μ M). Una unidad de actividad de proteína quinasa se define como 1 nmol de ³³P-ATP transferido desde [γ ³³P]ATP a la proteína del substrato por minuto por mg de proteína a 37°C.

La actividad se ensayó en ausencia o presencia de inhibidores, midiendo la incorporación de ³³P a partir de [γ ³³P]ATP en substratos apropiados. En este ensayo, el MIDOSTAURIN inhibe la transferencia del gamma-fosfato de ATP sobre OH de tirosinas en el substrato proteínico mediante la quinasa Flt-3 en el intervalo de 0,1 a 1,0 μ M.

Ejemplo 2

20 *Ensayo de Rastreo para Inhibidores de FLT3*

Se utiliza un ensayo basado en células para identificar inhibidores de receptores de tirosina quinasa FLT3 mutantes. La técnica general implica comparar los efectos de posibles inhibidores sobre líneas celulares que dependen de FLT3 mutante para la proliferación, frente a líneas celulares que no dependen de FLT3 mutante para la proliferación. Compuestos que tienen actividad diferencial (mayor que o igual a 10 veces de diferencia en la sensibilidad entre líneas celulares FLT3+ y líneas celulares FLT3-) se seleccionan para un estudio adicional.

Las líneas celulares usadas para el rastreo inicial son sublíneas de células Ba/F3 que se manipulan para expresar FLT3 mutante o sobreexpresar FLT3 silvestre (no mutada) después de la infección con un retrovirus que expresa cDNAs de FLT3 apropiado. La línea celular parental Ba/F3 depende de interleuquina-3 para la proliferación, y cuando se priva de IL-3, las células cesan rápidamente la proliferación y mueren. El retrovirus expresa FLT3 a partir de la LTR retroviral y el gen neo a partir de un sitio IRES. Las células Ba/F3 se seleccionaron en G418 y se analizaron con respecto a la expresión de FLT3 mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS). Se usan líneas celulares con dos mutaciones de FLT3 diferentes. Un mutante expresa una Flt-3 que tiene una duplicación de 14 aminoácidos en el dominio de yuxtamembrana codificado por el exón 11, siendo el sitio de duplicación específicoVDFREYEYDLKWEF....(denominado Ba/F3-FLT3- ITD). La segunda mutación tiene una mutación puntual que convierte asparaginas en la posición 835 en tirosina (denominada Ba/F3-FLT3-D835Y). Ambas mutaciones incrementan la actividad de quinasa Flt-3 y la hacen independiente de IL-3. Las células Ba/F3 que expresan FLT3 silvestre se generan de forma similar y se usan como la línea celular de "control". La línea celular parental (no infectada) y la línea celular de "control" silvestre permanecen dependientes de la interleuquina-3 para la proliferación. Las células que expresan cualquiera de los mutantes se hacen independientes de la interleuquina-3 para la proliferación. Estas líneas celulares se obtuvieron de Gary Gilliland, M.D., Brigham and Womens' Hospital, Boston, MA. Una línea celular Ba/F3 adicional que expresa una mutación por duplicación en tandem de FLT3 se ha generado usando técnicas similares.

45 Células Ba/F3 (-control, -FLT3-ITD o -FLT3-D835Y) se cultivan a 50.000 células/ml en cultivos de 2 ml, con RPMI 1640 con suero de ternero fetal al 10% como el medio de cultivo. El medio para las células de control (pero no las células de FLT3 mutante) contiene 10% (p/p) de medio acondicionado a partir de la línea celular VEHI-3B como una fuente de interleuquina-3. Una solución de "reserva" 10 mM de cada compuesto se elabora en dimetilsulfóxido (DMSO). Se hacen a continuación diluciones en RPMI 1640 con suero de ternero fetal al 10% para crear concentraciones de fármaco finales que varían de típicamente 1 nanomolar a 10 micromolar. Se realizan diluciones similares de DMSO para servir como controles de vehículo. A las 24, 48 y 72 horas después de la adición de los compuestos, partes alícuotas de células se retiran y se cuentan manualmente en una cámara de hemocitómetro después de teñir con azul de tripreno al 1% en solución salina tamponada con fosfato.

55 Los compuestos que son selectivamente más tóxicos para células Ba/F3-FLT3-ITD que para células Ba/F3 de control silvestres se estudian adicionalmente frente a las células que expresan mutante de FLT3 adicionales. Además, se usan anticuerpos para FLT3 para inmunoprecipitar proteínas de FLT3 antes y después de la exposición a diversas concentraciones de compuestos activos. Las proteínas inmunoprecipitadas se separan mediante geles de dodecilsulfato sódico-poliacrilamida, se transfieren electroforéticamente a papel y se inmunotransfieren con un anticuerpo a fosfotirosina. Este ensayo determina si los compuestos reducen la "autofosforilación" de FLT3 que es característica de las formas mutadas del receptor.

65 El MIDOSTAURIN inhibía la proliferación de células tanto Ba/F3-FLT3-ITD como Ba/F3-D835Y a una IC50 de < 10 nM e inducía tanto la detención del ciclo celular G1 como la apoptosis en 24-72 horas. El MIDOSTAURIN no inhibía el crecimiento de células Ba/F3 no transformadas a concentraciones de hasta 500 nM y los efectos inhibidores del crecimiento de MIDOSTAURIN sobre células Ba/F3-FLT3-ITD podían invertirse mediante la adición de altas concentraciones de IL-3 para proporcionar una señal de viabilidad alternativa. A las concentraciones requeridas para inhibir la proliferación de líneas celulares dependientes de FLT3, el MIDOSTAURIN no era citotóxico contra varias

ES 2 269 793 T3

líneas celulares de leucemia y linfoma humanos que no tenían receptores FLT3 mutantes, sugiriendo que el fármaco tiene un alto grado inesperado de especificidad como un agente citotóxico. En conjunto, estos resultados indican que el MIDOSTAURIN es un potente inhibidor de actividad de tirosina quinasa receptora FLT3 mutante y es un candidato prometedor para probar como un agente antileucémico en pacientes con receptores FLT3 mutantes.

5

Los datos biológicos obtenidos como porcentaje de inhibición de actividad de quinasa Flt3 a una concentración de 1,0 micromolar se dan para los compuestos mencionados en la siguiente tabla I.

10

TABLA I

	Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
15			
20			(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metitamino)-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-1][1,7]benzodiazonin-1-ona
25	62996-74-1	100%	
30			Éster metílico de [9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-apoxi-11H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-glicina
35	120685-21-4	82%	
40			[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxa-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilglicina
45	120685-22-5	98%	
50			Yoduro de [9S-(9a,10b,11b,13a)]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-N,N,N,9-tetrametil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-aminio
55			
60	120685-26-9	97%	

65

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
120685-12-3	66%	2,2,2-Trifluoro-N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-yl]-N-metil-acetamida
120685-13-4	91%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-yl)-N,N'-dimetiltiourea
120685-39-4	93%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-yl)-N-metil-N'-2-propeniltiourea
120685-10-1	98%	Sal sódica de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-yl)metilamino]-4-oxo-butanoico
120885-28-1	100%	Yoduro de N-Etil-[9S-(9a,10b,11b,13a)]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-N,N,9-trimetil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-aminio

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
120685-17-8	33%	Éster dimetílico de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilcarbámico
120885-15-6	74%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-3-nitrobenzamida
120685-44-1	55%	(9a,10b,11b,13a)-4-Fluoro-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilbenzamida
157318-74-6		Ácido[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[[2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)methylamino]carbonil]-benzoico
120751-44-2	90%	Sal monosódica de ácido[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[[2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)methylamino]carbonil]-benzoico

ES 2 269 793 T3

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
120685-16-7	60%	(9a,10b,11b,13a)-3-Fluoro-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-benzamida
120685-46-3	81%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-4-nitro-benzamida
120685-18-9	63%	[9S-(9a,11b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-3,5-dinitrobenzamida
124078-43-9	65%	Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)H2-]-[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-1][1,7]benzodiazonin-11-il)metilamino]-2-oxoetil]-carbámico
124151-42-4	97%	Monohidrocloruro de [9S-(9a,10b,11b,13a)]-2-amino-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-acetamida

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
125035-78-1	52%	Éster fenil metílico de ácido(9a,10b,11b,13a)-[2-[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilamino]-2-oxoetil]-carbámico
154590-03-1	49%	Éster 2-metilpropílico de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilcarbámico
154589-96-5	63%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1,3-dioxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilbenzamida
174291-07-7		[9R-(9a,10b,11b,13a)]-10,11,12,13-Tetrahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metilamino)-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,3(2H)-diona
154589-93-2	67%	Éster 1,1-dimetiletilílico de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1,3-dioxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilcarbámico

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
112953-11-4		(3R,9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-3-hidroxi-10-metoxi-9-metil-11-(metilamino)-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
126221-76-9	83%	11-Oxima de (9S,10R,11Z,13R)-2,3,9,10,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
149622-43-5	66%	11-[[N-Acetyl-1-O-metil-4,6-O-(fenilmetilen)-a-normuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-dindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
178276-05-6		(9S,10S,13R)-2,3,9,10,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
178276-05-6	88%	(9S,10S,13R)-2,3,9,10,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
149622-59-3	77%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-4,6-O-(1-metiletiliden)-1-O-(fenilmetil)-a-isomuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-9-metil-10-metoxi-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
178955-60-7	89%	N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il]-2-hidroxi-N-metilbenzamida
165815-73-6	91%	N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-J][1,7]benzodiazonin-11-il]-4-hidroxi-N-metilbenzamida
149622-39-9	72%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-1-O-(fenilmetil)-a-muramoyl]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
129623-30-9		(9S,10R,11R,13R)-11-(Dimetilamino)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
112953-11-4		(3R,9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-3-hidroxi-10-metoxi-9-metil-11-(metilamino)-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

ES 2 269 793 T3

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
155848-16-1	89%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-g][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-3-piridincarboxamida
155848-17-2	85%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-g][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilpirazincarboxamida
178276-00-1		11-Oxima de 2,3,9,10,12,13-hexahidro-3-hidroxi-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
161927-20-4		[9S-(9a,10b,11a,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-hidroxiformamida
179237-49-1	41%	N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-3-hidroxi-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilbenzamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
155648-20-7		[3R-(3a,9b,10a,11a,13b)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-3-hidroxi-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metilbenzamida
149622-41-3	51%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-6-O-(metilsulfonil)-1-O-(fenilmetil)-a-muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149713-64-4	76%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-1-O-(fenilmetil)-a-isomuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-54-8	94%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-6-O-(metilsulfonil)-a-muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-53-7	91%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetyl-a-muramoil)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
149622-42-4	61%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-6-azido-6- desoxi-1-O-(fenilmetil)-a- muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13- hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi- 1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'- lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
150622-14-3	99%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N- Monometanosulfonato de acetil-6-amino-6- desoxi-1-O-(fenilmetil)-a- muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13- hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi- 1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'- lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-56-0	100%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetyl-6-amino-6- desoxi-a-isomuramoil)metilamino]- 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-9,13-epoxi-1H,9H-dindolo[1,2,3- gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149713-77-9	96%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetyl-6-amino-6- desoxi-b-muramoil)metilamino]- 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3- gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-55-9	85%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetyl-a- normuramoil)metilamino]-2,3,10,11,12,13- hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi- 1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'- lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
149622-45-7	43%	[9a,10b,116(S*),13a]-fenilmetil-2-(acetilamino)-2-desoxi-3-O-[1-[[2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilamino]carbonil]propil]-a-D-glucopiranósido
149622-60-6	76%	[9a,10b,11b(S*),13a]-2-(Acetilamino)-2-desoxi-3-O-[1-[[2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilamino]carbonil]propil]-a-D-glucopiranósido
149622-61-7	70%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-4,6-dl-O-acetyl-1-O-(fenilmetil)-amuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-62-8	22%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-4-O-acetyl-6-O-(1-oxooctadecil)-1-O-(fenilmetil)-amuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
160335-31-9	90%	[9S-[9a,10b,11b(R*),13a]]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-propanamida
149622-49-1	74%	11-[[N-Acetil-1-desoxi-4,6-O-(fenilmetilen)muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-63-9	98%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetil-1-desoximuramoil)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-64-0	27%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetil-4-O-acetyl-6-O-(1-oxooctadecil)-amuramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
149622-65-1	74%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetil-4,6-di-O-acetyl-a-muramoil)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
149622-66-2		(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-1,4-di-O-acetyl-B-O-(1-oxooctadecil)-amino]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh;3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
126572-73-4		(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-11-hidroxi-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
187457-76-7		Ácido [9S-(9a,10b,13a)]-[(2,3,9,10,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxy-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-iliden)amino]oxi]-acético
149622-68-4	93%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-Acetyl-6-O-acetyl-1-desoximuramoyl)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-[(N-acetyl-6-O-acetyl-1-desoximuramoyl)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
149622-70-8	67%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-Acetyl-1-desoxi-6-O-[(4-metilfenil)sulfonil]muramoil]metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-,9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
150654-80-1	97%	Monometanosulfonato de (9a,10b,11b,13a)-11-[(N-acetyl-6-amino-1,6-didesoximuramoil)metilamino]-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
239785-03-6	100%	(9R,10S,11S,13S)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-hidroxi-9-metil-11-(metilamino)-,9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
187457-78-9	77%	11-(O-acetiloxima) de [9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
126221-77-0	96%	(9S,10R,11R,13R)-11-Amino-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
160251-50-3	89%	[9S-[9a,10b,11b(S*),13a]]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxilpropanamida
160251-52-5	94%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N-metil-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-acetamida
187457-79-0		[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-[(O-metilsulfonil)oxima]-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
149109-23-9		(9S,10R,11R,13R)-11-(Dimetiloxidoamino)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-J][1,7]benzodiazonin-1-ona
160251-55-8	85%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N,2-dimetil-2-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]-propanamida

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
187457-73-4	89%	11-Oxima de [9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-hexahidro-10-hidroxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
187457-73-4		como anteriormente
406703-32-0		(9S,10R,11R,13R)-11-Amino-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-hidroxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona
120685-11-2		N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-11-il]-N-metilbenzamida
187457-71-2		11-[O-(fenilmetil)oxima] de [9S-(9a,10b,11E,13a)]-2,3,9,10,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona
187457-75-6		[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-Hexahidro-10-hidroxi-9-metil-9,13-epoxi-1H,11H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1,11-diona

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
120685-37-2		Éster fenílico de ácido (9a,10b,11b,13a)- (2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9- matil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H- diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilcarbámico
120685-47-4		Éster metílico de ácido (9a,10b,11b,13a)-4- [[[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H- diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-11- il)metilamino]carbonil]-benzoico
157318-74-6		Ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-4- [[[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H- diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-11- il)metilamino]carbonil]-benzoico
159404-67-8	64%	Éster fenilmetílico de ácido (2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H- diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-11-il)metilcarbámico
124078-41-7	99%	Monohidrocloruro de [9S- (9a,10b,11b,13a)]-3-amino-N- (2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9- metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H- diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4- j][1,7]benzodiazonin-11-il)-N- metilpropanamida

ES 2 269 793 T3

Número de Registro de Chem. Abstr.	Inhibición de Flt3	Nombre
12407844-0	87%	Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [9S-(9a,10b,11b,13a)]-[3-[(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-1][1,7]benzodiazonin-11-il)metilamino]-3-oxopropil]-carbámico
62996-74-1	100%	(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-Hexahidro-10-metoxi-9-motil-11-(metilamino)-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4][1,7]benzodiazonin-1-ona

La invención es apoyada además por los datos descritos por Weisberg E, Boulton C, Kelly LM, Manley P, Fabbro D, Meyer T, Gilliland DG y Griffin JD en the Journal Cancer Cell ("Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412"; junio de 2002; 1(5):433-43).

35

40

45

50

55

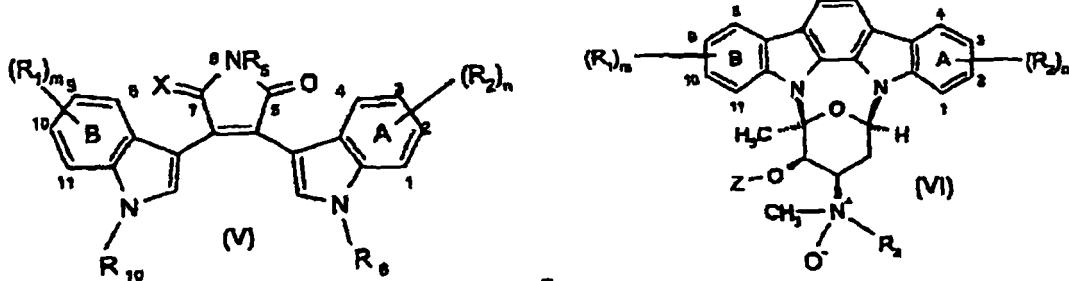
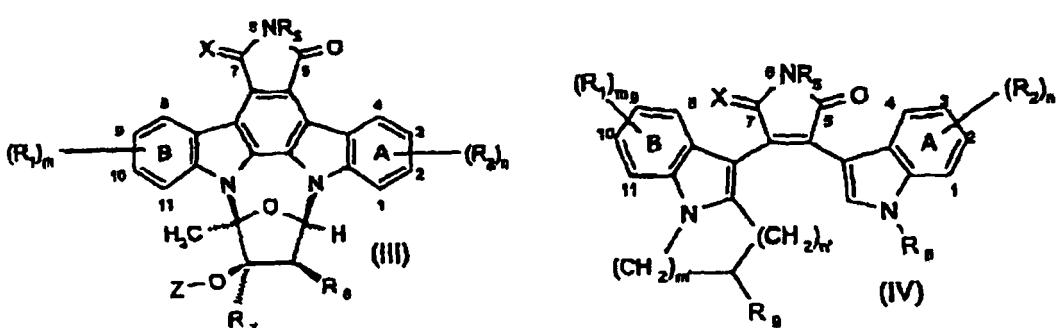
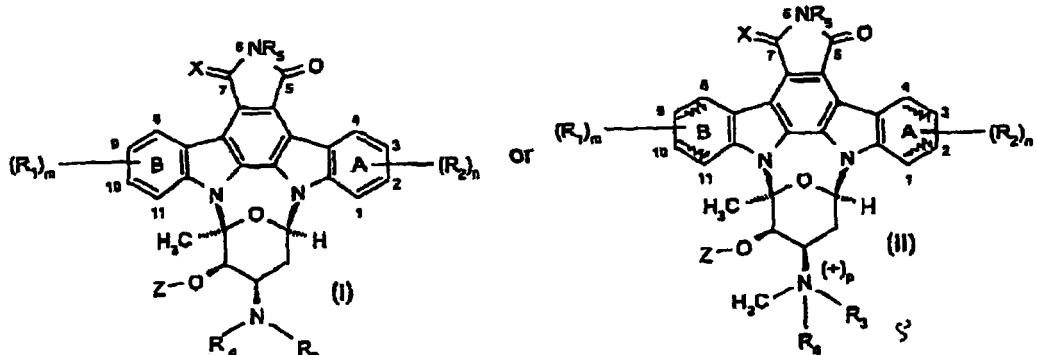
60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un derivado de estaurosporina seleccionado de los compuestos de fórmula

5



en donde R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, alquilo no substituido o substituido por halógeno, arilo C_6-C_{14} , hidroxi, alcoxi C_1-C_7 , fenil-alcoxi(C_1-C_7) o feniloxi, alcanoiloxy C_1-C_7 o benzoiloxi, amino, alquil(C_1-C_7)-amino, alcanoil(C_1-C_7)-amino, fenil-alquil(C_1-C_7)-amino, N,N-di-alquil(C_1-C_7)-amino, N,N-di-(fenil-alquil(C_1-C_7))amino, ciano, mercapto, alquil(C_1-C_7)-tio, carboxi, alcoxi(C_1-C_7)-carbonilo, carbamoflo, N-mono- o N-alquil(C_1-C_7)-carbamoflo o N,N-di-alquil(C_1-C_7)-carbamoflo, sulfo, alcano(C_1-C_7)-sulfonilo o alcoxi(C_1-C_7)-sulfonilo, aminosulfonilo o N-mono- o N-alquil(C_1-C_7)-aminosulfonilo o N,N-di-alquil(C_1-C_7)-aminosulfonilo; hidrógeno; halógeno; hidroxi-
 lo; alcoxi C_1-C_7 ; ariloxi C_8-C_{14} ; aril(C_6-C_{14})-alcoxi(C_1-C_7); alcanoiloxy C_1-C_7 ; aril(C_6-C_{14})-carboniloxi; amino; amino monosubstituido o disubstituido por alquilo C_1-C_7 , arilo C_6-C_{14} , aril(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_7), alcanoilo C_1-C_7 o aril(C_8-C_{12})-carbonilo; ciano; nitro; mercapto; alquil(C_1-C_7)-tio; aril(C_8-C_{14})-tio; aril(C_8-C_{14})-alquil(C_1-C_7)-tio; alcanoil(C_1-C_7)-tio; aril(C_8-C_{14})-alcanoil(C_1-C_7)-tio; carboxi; alcoxi(C_1-C_7)-carbonilo; aril(C_8-C_{14})-alcoxi(C_1-C_7)-carbonilo, ariloxi(C_6-C_{14})-carbonilo; carbamoflo; carbamoflo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C_1-C_7 , arilo C_8-C_{14} o aril(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_7); sulfo; aril(C_6-C_{14})-sulfonilo; aril(C_8-C_{14})-alcano(C_1-C_7)-sulfonilo; alcano(C_1-C_7)-sulfonilo; aminosulfonilo o aminosulfonilo N-monosubstituido o N,N-disubstituido por alquilo C_1-C_7 , arilo C_6-C_{14} o aril(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_7);

65

n y m son, independientemente entre sí, un número desde e incluyendo 0 hasta e incluyendo 4;

n' y m' son, independientemente entre sí, un número desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4;

R₃, R₄, R₆ y R₁₀ son, independientemente unos de otros, hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alcadienilo C₁-C₇ o alquinilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido por substituyentes acíclicos, carbociclo C₁-C₂₉ o carbociclo(C₁-C₂₉)-alquilo(C₁-C₇), carbociclo(C₁-C₂₉)-alquenilo(C₁-C₇), un heterociclo con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o heterociclo-alquilo(C₁-C₇) con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, hidrocarbilo R° con hasta 29 átomos de carbono, hidrocarbilo R°-O-, un grupo amino o un grupo amino substituido, especialmente uno de la fórmula R°HN- o R°R°N-, en la que R° es alquilo C₁-C₇; amino-alquilo(C₁-C₇), en donde el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; tetrahidropiraniloxi-alquilo(C₁-C₇); fenilo; alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; imidazolil-alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(C₁-C₇)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(C₁-C₇)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazino-alquil (inferior)-fenilo; (4-alquil(C₁-C₇)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquilo(C₁-C₇); morfolino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(C₁-C₇)-piperazino)fenilo; en donde R₄ también puede estar ausente;

o R₃ es el substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, con hasta 30 átomos de carbono y R₄ no es un acilo;

p es 0 si R₄ está ausente o es 1 si R₃ y R₄ están ambos presentes y en cada caso son uno de los radicales mencionados anteriormente;

R₆ es hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alcadienilo C₁-C₇ o alquinilo C₁-C₇ de cadena lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido por substituyentes acíclicos, carbociclo C₁-C₂₉ o carbociclo(C₁-C₂₉)-alquilo(C₁-C₇), carbociclo(C₁-C₂₉)-alquenilo(C₁-C₇), un heterociclo con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o heterociclo-alquilo(C₁-C₇) con hasta 20 átomos de carbono y hasta 9 heteroátomos, o un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, hidrocarbilo R° con hasta 29 átomos de carbono, hidrocarbilo R°-O-, un grupo amino o un grupo amino substituido, especialmente uno de la fórmula R°HN- o R°R°N-, en la que R° es alquilo C₁-C₇; amino-alquilo(C₁-C₇), en donde el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; tetrahidropiraniloxi-alquilo(C₁-C₇); fenilo; alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; imidazolil-alcoxi(C₁-C₇)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(C₁-C₇)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(C₁-C₇)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; (4-alquil(C₁-C₇)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquilo(C₁-C₇); morfolino-alquil(C₁-C₇)-fenilo; piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(C₁-C₇)-piperazino)fenilo;

R₇, R₈ y R₉ son un substituyente acilo de la fórmula Y-C(=W)-, en la que W es oxígeno, azufre o imino e Y es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₇; ariloxi C₆-C₁₄; aril(C₆-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇); alcanoiloxy C₁-C₇; aril(C₆-C₁₄)-carboniloxi; amino; amino monosustituido o disustituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₄, aril(C₈-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇), alcanoilo C₁-C₇ o aril(C₈-C₁₂)-carbonilo; ciano; nitro; mercapto; alquilo(C₁-C₇)-tio; aril(C₆-C₁₄)-tio; aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₇)-tio; alcanoilo(C₁-C₇)-tio; aril(C₈-C₁₄)-alcanoilo(C₁-C₇)-tio, carboxi, carbonilo, carbonildioxi, alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; aril(C₈-C₁₄)-alcoxi(C₁-C₇)-carbonilo; ariloxi(C₈-C₁₄)-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-monosustituido o N,N-disustituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₄ o aril(C₈-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇); sulfo; aril(C₆-C₁₄)-sulfonilo; aril(C₈-C₁₄)-alcano(C₁-C₇)-sulfonilo; alcano(C₁-C₇)-sulfonilo; aminosulfonilo o aminosulfonilo N-monosustituido o N,N-disustituido por alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₄ o aril(C₈-C₁₄)-alquilo(C₁-C₇);

X indica 2 átomos de hidrógeno; 1 átomo de hidrógeno e hidroxi; O; o hidrógeno o alcoxi inferior;

Z indica hidrógeno o alquilo inferior;

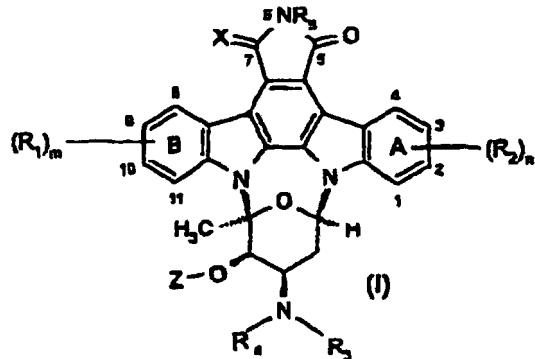
y o bien los dos enlaces **caracterizados** por líneas onduladas están ausentes en el anillo A y se reemplazan por 4 átomos de hidrógeno, y las dos líneas onduladas en el anillo B significan cada una, junto el enlace paralelo respectivo, un doble enlace;

o bien los dos enlaces **caracterizados** por líneas onduladas están ausentes en el anillo B y se reemplazan por un total de 4 átomos de hidrógeno y las dos líneas onduladas en el anillo A significan cada una, junto con el enlace paralelo respectivo, un doble enlace;

o bien tanto en el Anillo A como en el Anillo B los 4 enlaces ondulados están ausentes y se reemplazan por un total de 8 átomos de hidrógeno;

o una sal de los mismos, si al menos está presente un grupo formador de sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

2. El uso de una estaurosponina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de estaurosponina es de fórmula I,



5

10

15 en la que

m y n son cada uno 0;

20 R3 y R4 son independientemente entre sí

hidrógeno,

25 alquilo C1-C7 no substituido o mono- o di-substituido, especialmente monosubstituido, por radicales seleccionados independientemente unos de otros de carboxi; alcoxi(C1-C7)-carbonilo y ciano;

o

R4 es hidrógeno o -CH3, y

30 R3 es acilo de la subfórmula R°-CO, en la que R° es alquilo C1-C7; amino-alquilo(C1-C7), en el que el grupo amino está presente en forma no protegida o está protegido por alcoxi(C1-C7)-carbonilo; tetrahidropiraniloxi-alquilo (C1-C7); fenilo; imidazolil-alcoxi(C1-C7)-fenilo; carboxifenilo; alcoxi(C1-C7)-carbonilfenilo; halógeno-alquil(C1-C7)-fenilo; imidazol-1-ilfenilo; pirrolidino-alquil(C1-C7)-fenilo; piperazino-alquil(C1-C7)-fenilo; (4-alquil(C1-C7)-piperazinometil)fenilo; morfolino-alquil(C1-C7)-fenilo; piperazinocarbonilfenilo o (4-alquil(C1-C7)-piperazino)fenilo;

35

o es acilo de la subfórmula R°-O-CO-, en la que R° es alquilo C1-C7;

40 o es acilo de la subfórmula R°HN-C(=W)-, en la que W es oxígeno y R° tiene los siguientes significados: morfolino-alquilo(C1-C7), fenilo, alcoxi(C1-C7)-fenilo, carboxifenilo o alcoxi(C1-C7)-carbonilfenilo;

o R3 es alquil(C1-C7)-fenilsulfonilo, típicamente 4-toluenosulfonilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-C7,

45 X indica 2 átomos de hidrógeno u O;

Z es metilo o hidrógeno;

50 o una sal del mismo, si está presente al menos un grupo formador de sal, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

55 3. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para el tratamiento de leucemias y síndromes mielodisplásicos.

4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.

60 5. Uso de N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1H,9H-diindolo [1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazolin-11-il]-N-metilbenzamida de la fórmula (VII):

65

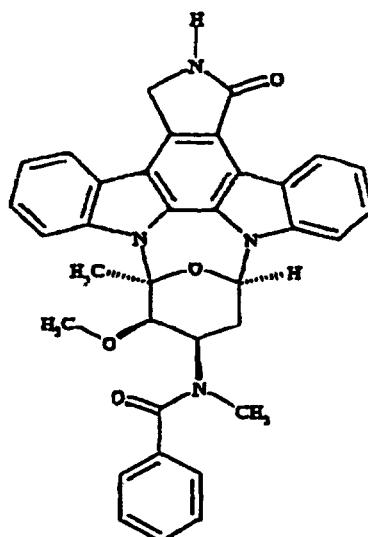
5

10

15

20

(VII)



o una sal de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

25

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento de leucemias y síndromes mielodisplásicos.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.

30

8. Preparación farmacéutica para el tratamiento de leucemias, que comprende una *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazepin-11-il]-*N*-metilbenzamida de la fórmula (VII).

35

9. Un artículo de fabricación que comprende material de envasado y *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epoxi-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazepin-11-il]-*N*-metilbenzamida de la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 8 o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, contenidas dentro de dicho material de envasado, en donde dicho material de envasado comprende directrices etiquetadas que indican que dicho compuesto de fórmula (VII), o dicha sal farmacéuticamente aceptable, ha de administrarse a mamíferos que sufren enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3, en una cantidad de 100 a 300 mg, preferiblemente de 220 a 230 mg, lo más preferiblemente de 225 mg, siguiendo un régimen de dosificación específico para inhibir el desarrollo de enfermedades que implican actividad desregulada de tirosina quinasa receptora FLT3.

45

10. Un artículo de fabricación de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula VII se administra tres veces al día, para una dosis total de 220 a 230 mg, preferiblemente 225 mg al día y preferiblemente una dosis de 70 a 80 mg, lo más preferiblemente 75 mg por administración, para tratar leucemias, especialmente leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.

50

55

60

65