

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 471**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07863179 .3**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2118088**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y su uso en el tratamiento de la inflamación, la angiogénesis y el cáncer**

30 Prioridad:  
**20.12.2006 US 876283 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.09.2012**

73 Titular/es:  
**AMGEN INC.**  
**ONE AMGEN CENTER DRIVE**  
**THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:  
**CHENG, Yuan;**  
**CHOQUETTE, Deborah;**  
**HARMANGE, Jean-Christophe y**  
**TASKER, Andrew**

74 Agente/Representante:  
**Miltenyi, Peter**

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).

ES 2 387 471 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y su uso en el tratamiento de la inflamación, la angiogénesis y el cáncer.

Esta invención se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos y específicamente se refiere a compuestos, composiciones y usos para el tratamiento de la inflamación, la angiogénesis y el cáncer.

- 5 Las proteína cinasas representan un gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, P38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una diana terapéutica importante.

- 10 Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tales como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

- 15 En el centro de la red que regula el crecimiento y la diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, se encuentra el factor angiogénico conocido como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; denominado originariamente "factor de permeabilidad vascular", VPF), junto con sus receptores celulares (véase G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

- 20 El VEGF es una glicoproteína dimérica, de 46 kDa, con puente disulfuro, relacionada con el "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF); se produce por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; presenta actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vivo* (por ejemplo córnea de conejo); es quimiotáctico para monocitos y células endoteliales; e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que están implicados en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen varias isoformas de VEGF, que presentan una actividad biológica comparable, pero difieren en el tipo de células que las secretan y en su capacidad de unión a heparina. Además, hay otros miembros de la familia del VEGF, tales como "factor de crecimiento placentario" (PlGF) y VEGF-C.

- 25 Los receptores de VEGF (VEGFR) son tirosina cinasas receptoras transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios similares a inmunoglobulina y un dominio tirosina cinasa intracelular. Se conocen diversos tipos de receptor de VEGF, por ejemplo VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.

- 30 Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan grandes niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha conducido a la hipótesis de que el VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de una manera paracrina y a través del suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento tumoral. La expresión VEGF aumentada podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. La evidencia directa del papel de VEGF como un factor de angiogénesis tumoral *in vivo* se muestra en estudios en los que se inhibe la actividad de VEGF o la expresión de VEGF. Esto se consiguió con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes negativos que inhibieron la transducción de señales, y con técnicas de ARN de VEGF antisentido. Todos los enfoques llevaron a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

- 35 La angiogénesis se considera como un prerrequisito absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de aproximadamente 1-2 mm; hasta este límite, pueden suministrarse oxígeno y nutrientes a las células tumorales mediante difusión. Cada tumor, independientemente de su origen y su causa, depende de este modo de la angiogénesis para su crecimiento después de haber alcanzado un determinado tamaño.

- 40 Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de inhibidores de angiogénesis frente a tumores: 1) la inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores en reposo avascular, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se consigue entre muerte celular y proliferación; 2) prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo de sangre hacia y desde tumores; y 3) inhibición de proliferación celular endotelial, de este modo evitando el efecto de estimulación de crecimiento paracrina que ejerce sobre el tejido circundante mediante las células endoteliales que normalmente revisten los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:77-114 (2001).

45 Los VEGF son únicos porque son los únicos factores de crecimiento angiogénico que se sabe que contribuyen a la

hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. En efecto, la hiperpermeabilidad vascular y edema que están asociados con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parecen estar mediados por medio de la producción de VEGF.

Las citocinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia da como resultado una marcada regulación por incremento de VEGF en numerosos tejidos, por tanto situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia, o deterioro circulatorio normalmente provocan respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, edema asociado, intercambio transendotelial alterado y extravasación macromolecular, que está a menudo acompañada por diapédesis, pueden dar como resultado deposición de matriz excesiva, proliferación estromal anómala, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir significativamente a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, los reguladores de angiogénesis se han convertido en una diana terapéutica importante.

Un trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión del tumor muestra gran promesa en el tratamiento del cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de inhibidores de angiogénesis múltiple en comparación con el efecto de un único inhibidor. La angiogénesis puede estimularse mediante HGF, así como con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF).

La angiogénesis, el proceso de brote de vasos sanguíneos nuevos de la vasculatura existente y la arteriogénesis, la remodelación de vasos pequeños en vasos de conductos más grandes son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación de tejido, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia tisular y ciclo menstrual. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, ciertas formas de degeneración macular, y ciertas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos también ha mostrado efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de angiogénesis bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido pannus patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse mediante inhibidores de angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica, y accidente cerebrovascular. El brote de vasos nuevos y/o la expansión de vasos pequeños en tejidos isquémicos evitan la muerte de tejido isquémico e inducen la reparación de tejido. Se conoce que ciertas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis, y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

Las células T desempeñan un papel fundamental en la regulación de respuestas inmunitarias y son importantes para establecer inmunidad frente a patógenos. Además, las células T se activan a menudo durante enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, enfermedad de Sjogren, miastenia grave, psoriasis, y lupus. La activación de células T también es un componente importante de rechazo de trasplante, reacciones alérgicas, y asma.

Las células T se activan mediante antígenos específicos a través del receptor de células T (TCR) que se expresa en la superficie celular. Esta activación desencadena una serie de cascadas de señalización intracelular mediadas por enzimas expresadas dentro de la célula (Kane, LP *et al.* Current Opinion in Immunol. 200, 12, 242). Estas cascadas conducen a eventos de regulación génica que dan como resultado la producción de citocinas, como interleucina 2 (IL-2). La IL-2 es una citocina crítica en la activación de células T, conduciendo a la proliferación y amplificación de respuestas inmunitarias específicas.

Una clase de enzimas que se muestra que son importantes en la transducción de señales son las enzimas cinasa miembros de la familia Src de tirosina cinasas incluyen, por ejemplo: Lck, Fyn(B), Fyn(T), Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr y Blk (para una revisión véase: Bolen, JB, y Brugge, JS Annu. Rev. Immunol 1997, 15, 371). Estudios de interrupción génica sugieren que la inhibición de algunos miembros de la familia src de cinasas conduciría potencialmente a beneficio terapéutico. Ratones Src(-/-) tienen anomalías en la remodelación ósea u osteopetrosis (Soriano, P. Cell 1991, 64, 693), sugiriendo que la inhibición de esta cinasa podría ser útil en enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis. Ratones Lck(-/-) tienen defectos en la maduración y activación de células T (Anderson, SJ *et al.* Adv. Immunol. 1994, 56, 151), sugiriendo que la inhibición de esta cinasa podría ser útil en enfermedades de inflamación mediada por células T. Además, se han identificado pacientes humanos con mutaciones que afectan a la actividad de cinasa Lck (Goldman, FD *et al.* J. Clin. Invest. 1998, 102, 421). Estos pacientes padecen un trastorno de inmunodeficiencia combinado grave (SCID).

Sin desear implicar que los compuestos dados a conocer en la presente invención presentan actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos modulan la activación de células T mediante inhibición de una o más de las múltiples proteína tirosina cinasas implicadas en las etapas de transducción de señales inicial que conducen a la activación de células T, por ejemplo mediante inhibición de cinasa Lck.

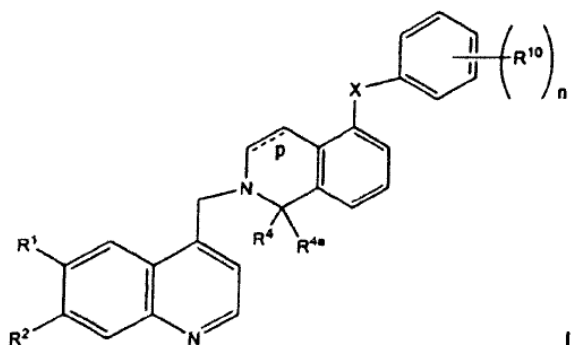
Las cinasas de la familia Src también son importantes para la señalización posterior de otros receptores de células inmunitarias. Fyn, como Lck, está implicado en la señalización de TCR en células T (Appleby, MW *et al.* Cell 1992, 70, 751). Hck y Fgr están implicados en la señalización del receptor  $\text{fc}\gamma$  que conduce a la activación de neutrófilos (Vicentini, L. *et al.* J. Immunol. 2002, 168, 6446). Lyn y Src también participan en la señalización del receptor  $\text{fc}\gamma$  que conduce a la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos (Turner, H. y Kinet, J-P Nature 1999, 402, B24). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores cinasas de la familia de Src pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas y asma.

La publicación PCT WO 03/000660 describe compuestos de fenilo sustituido. Se describen quinolinas sustituidas en la patente estadounidense n.º 6.143.764. El documento WO 02/32872 describe quinolinas sustituidas. El documento WO 00/47212 describe derivados de quinazolina sustituida.

El documento WO 01/17995 da a conocer compuestos que son útiles en el tratamiento enfermedades mediadas por VEGF.

Los compuestos de la presente invención no se han descrito para el tratamiento del cáncer y la inflamación.

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II



enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo en la que

$R^1$  y  $R^2$  son independientemente H o alcoxilo;

$R^4$  y  $R^{4a}$  son cada uno hidrógeno, o  $R^4$  y  $R^{4a}$  se combinan para formar  $=O$ ;

p está ausente o es un enlace;

X es  $-C(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$  o  $-NHC(=O)-$ ,

$R^{10}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  $-NR^8R^9$  o  $-C(=O)NR^8R^9$ ,

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más  $R^{10}$ ;

n es 0, 1, 2 ó 3;

en el que el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono;

el término "alquenilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a doce átomos de carbono;

el término "alquinilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a doce átomos de carbono;

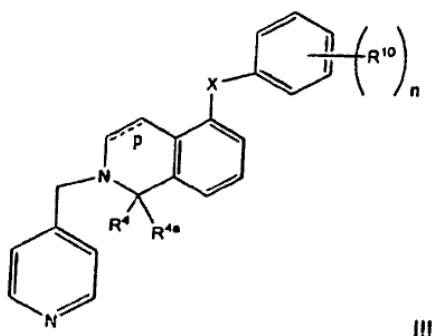
el término "alcoxilo" indica radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo de uno a diez átomos de carbono;

el término "arilo", solo o en combinación, indica un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada, y en el que dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alcoxilo y alquilamino C<sub>1-6</sub>;

el término "heterociclo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>; y

el término "heteroarilo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula III



enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo en la que

R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son cada uno hidrógeno, o R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> se combinan para formar =O;

p está ausente o es un enlace;

X es -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH- o -NHC(=O)-;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más R<sup>10</sup>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

en el que el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono;

el término "alqueno" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a doce átomos de carbono;

el término "alquino" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a doce átomos de carbono;

el término "alcoxilo" indica radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo de uno a diez átomos de carbono;

el término "arilo", solo o en combinación, indica un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada, y en el que dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano,

amino, alcoxilo y alquilamino C<sub>1-6</sub>;

el término "heterociclo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>; y

el término "heteroarilo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores.

### INDICACIONES

Los compuestos de la presente invención serán útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de cinasa, tal como VEGFR/KDR, c-kit, y abl. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de VEGF. Los compuestos de la invención también inhiben la actividad de lck y src.

Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y óseo); tumores de sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi).

Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serán útiles para tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización de retina incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoides inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tales como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis postinfecciosa (en la que no puede encontrarse organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (una) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular sinovitis bursal y sinovitis purulenta, siempre que no sea inducida por cristal. Tal inflamación sinovial puede por ejemplo, ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención es aplicable además al tratamiento sistémico de inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y vainas tendinosas. Tal inflamación puede, por ejemplo, ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad o además (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención es además especialmente aplicable al tratamiento de inflamación, por ejemplo estado o enfermedad inflamatoria de

tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad de estromas ovárico, característico del síndrome ovárico poliquístico (síndrome Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para crecimiento y/o metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema cerebral o pulmonar inducido por traumatismo, hipoxia o alta altitud, edema macular y ocular, ascitis, y otras enfermedades en las que una manifestación de la enfermedad es la hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación proteica o edema. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento trastornos en los que la extravasación proteica conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, fomentando la proliferación estromal (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se producen angiogénesis, edema o deposición estromal indeseadas en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, y enfermedad inflamatoria reumática o reumatoide. Los compuestos también son útiles en la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema macular y ocular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveitis, vitritis, miopía, fosa óptica, desprendimiento de retina crónico, complicaciones posláser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además a la retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rabdomiosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdicas o pleurales inducidas por tumor, y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteína cinasas, por ejemplo tie-2, lck, src, fgf, ron y ret, y por tanto son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteína cinasas. Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de mutantes de las tirosina cinasas identificadas anteriormente, incluyendo c-kit, abl y VEGFR.

Además de ser útiles para tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos y roedores. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma plural compuestos, sales, y similares, se entiende que también significa un único compuesto, sal y similares.

## DEFINICIONES

La "angiogénesis" se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de vasculatura

nueva que beneficia la perfusión tisular. Esto incluye la formación de vasos nuevos por brote de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar el tamaño, madurez, dirección o propiedades de flujo para mejorar la perfusión sanguínea de tejido.

5 Los términos “tratar”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

10 El término “tratamiento” incluye el tratamiento terapéutico así como el tratamiento profiláctico (o bien que previene completamente la aparición de trastornos o bien que retrasa la aparición de una fase preclínica evidente de trastornos en individuos).

15 Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras su administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad de inhibir la angiogénesis.

20 La frase “terapéuticamente eficaz” pretende calificar la cantidad de cada agente que conseguirá el objetivo de mejora en la intensidad del trastorno y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células de rápida proliferación asociado con el neoplasma, o logran una regresión del neoplasma.

El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

25 Cuando se usa el término “alquilo”, o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Incluso más preferidos son los radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término “alquilenilo” (o “alquileneno”) abarca radicales alquilo divalentes de puente tales como metilenilo (metileno) y etilenilo (etileno). El término “alquilo inferior sustituido con R<sup>2</sup>” no incluye un resto acetal.

30 El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo mas preferidos son radicales “alquenilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferior mas preferidos son los radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o como alternativa, orientaciones “E” y “Z”. El término “alquenileneno” abarca radicales alquileneno divalentes de puente.

35 El término “alquinilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquinilo más preferidos son radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen propargilo y butinilo.

El término “halo” significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

45 El término “haloalquilo” abarca radicales en el que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo se sustituye con halo tal como se definió anteriormente. Se abarcan específicamente los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. “Haloalquilo inferior” abarca radicales que tienen de 1-6 átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo” significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de fluoro. Ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

55 El término “hidroxialquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales “hidroxialquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno

o más radicales hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Incluso más preferidos son radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término "alcoxilo" abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales "alcoxilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Incluso más preferidos son radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más átomos de halo, tales como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Incluso más preferidos son radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Un arilo más preferido es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alcoxilo y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con  $-O-CH_2-O-$  forma el sustituyente arilo benzodioxolilo.

El término "heterociclilo" abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen partes  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ . Dicho grupo "heterociclilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino y alquilamino inferior.

Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales "heteroarilo", incluyen grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término heterociclilo también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales fusionados o no fusionados de cinco a diez miembros. Ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Ejemplos particulares de heterociclilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo y benzotienilo.

Ejemplos particulares de heterociclilo parcialmente saturado y saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, tanto si se usan solos como con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican  $\text{-CO}_2\text{H}$ .

El término “carbonilo”, tanto si se usa solo como con otros términos, tales como “aminocarbonilo”, indica  $\text{-(C=O)-}$ .

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula  $\text{-C(=O)NH}_2$ .

- 5 Los términos “N-alquilaminocarbonilo” y “N,N-dialquilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos de manera independiente con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Más preferidos son “alquilaminocarbonilo inferior” que tiene radicales alquilo inferior tal como se describieron anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

- 10 Los términos “N-arilaminocarbonilo” y “N-alquil-N-arilaminocarbonilo” indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo o un radical alquilo y uno arilo.

- 15 Los términos “heterociclilalquilenilo” y “heterociclilalquilo” abarcan radicales alquilo sustituidos con grupo heterocíclico. Radicales heterociclilalquilo más preferidos son radicales “heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros” que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Incluso más preferidos son radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

- 20 El término “aralquilo” (o “arilalquilo”) abarca radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales “aralquilo inferior” que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son “fenilalquilenilo” unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y fenilmetilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

- 25 El término “alquilamino” abarca “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” en el que los grupos amino están sustituidos de manera independiente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferidos son radicales “alquilamino inferior” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Incluso más preferidos son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

El término “arilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo del radical.

- 30 El término “heteroarilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo heteroarilo del radical.

El término “aralquilamino” indica grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Más preferidos son radicales fenil-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar adicionalmente sustituidos en la parte del anillo arilo.

- 35 Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino que se han sustituido de manera independiente con un radical aralquilo y uno alquilo o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, a un grupo amino.

- 40 El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales “aminoalquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Incluso más preferidos son radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

- 45 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo y N,N-dietilaminometilo.

- 50 El término “alquilaminoalcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxilo inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo y N,N-dietilaminoetoxilo.

El término “alquilaminoalcoxialcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxialcoxilo inferior” que tienen

radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo y N,N-dietilaminometoximetoxilo.

5 El término "carboxialquilo" abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales "carboxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo y carboxipropilo. Incluso más preferidos son radicales carboxialquilo inferior que tienen de uno a tres grupos  $\text{CH}_2$ .

10 El término "ariloxilo" abarca radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definieron anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término "arilcoxilo" abarca radicales aralquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales "aralcoxilo inferior" que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a radical alcoxilo inferior como se describió anteriormente.

15 El término "heteroariloxilo" abarca radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos, tal como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

El término "heteroarilcoxilo" abarca radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilcoxilo más preferidos son radicales "heteroarilcoxilo inferior" que tienen radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos unidos a radical alcoxilo inferior como se describió anteriormente.

20 El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ . Compuestos más preferidos incluyen, ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales "cicloalquilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son "cicloalquilalquilo de 5-6 miembros" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

25 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos "cicloalquildienilo". Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ . Compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

30 El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término "fórmulas I-III" incluye cualquier subfórmula.

35 Los compuestos de la invención están dotados con actividad inhibidora de cinasa, tales como actividad inhibidora de Lck, KDR y/o c-Met.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien a corto plazo o bien de manera crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo los descritos previamente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento anticancerígeno. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos mediante la inhibición de Lck, KDR y/o c-Met.

La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-III en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

## 45 COMBINACIONES

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo momento o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

50 La frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), para definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también pretende abarcar la coadministración

de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas, separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tales como con terapia con radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no se limita en cuanto a la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de la invención antes de, simultáneamente con o después de la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguida por o bien radiación o bien quimioterapia administrada i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la máxima dosis tolerada y por lo tanto toxicidades limitantes de dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, caída de cabello, neutropenia y similares.

Existen grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de diversos agentes.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolitos/inhibidores timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxilfluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, 139 de Chinoi, 153 de Chinoi, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoi, hepsul-fam, ifosfamida, iroplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivados de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azino-micina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirodina, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina,

oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorrubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia diversa de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del, pero sin limitarse al, grupo que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurona, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorosulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clancfenur, claviridenona, compuesto ICN 1259, compuesto ICN 4711, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Phamar, DM-75 de Toyo Phamar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuak, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreótido, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espátol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldinona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas y YM-534 de Yamanouchi.

Como alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoileucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, octofosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco de HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, ocreotida de NSC 631570, oprelvequina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitimocito de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm)-lexidronam, sargramostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89,

- suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina 2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105 AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM contra LM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etiopurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (New York University), vacuna de melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados celulares de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital), o valspodar.
- 20 Como alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes, tales como otros inhibidores cinasa incluyendo inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metalomatrix proteasas (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, imitadores de SOD o inhibidores de  $\alpha_v\beta_3$ , y antiinflamatorios.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I-III.

- 25 También se incluyen en la familia de compuestos de fórmula I-III las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-III a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico.
- 30 Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados a partir de clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico,
- 40 algénico,  $\beta$ -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I-III incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etilmorfina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiada con el compuesto de fórmula I-III. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmula I-III también puede formar sales internas.

### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

- 50 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según a los siguientes procedimientos de los esquemas 1-11, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para las fórmulas I-III, anteriormente, excepto cuando se indique lo contrario.

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva:

AcOH	- ácido acético
BINAP	- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptilo
BBr <sub>3</sub>	- tribomuro de boro
BH <sub>3</sub> -THF	- complejo borano-tetrahidrofurano

BOC	- t-butoxicarbonilo
BSA	- albúmina sérica bovina
n-BuLi	- n-butil-litio
CO	- monóxido de carbono
C <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o (COCl) <sub>2</sub>	- cloruro de oxalilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- carbonato de cesio
CHCl <sub>3</sub>	- cloroformo
Et <sub>2</sub> O	- dietil éter
DCM, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- cloruro de metileno
DIBAL	- hidruro de diisobutilaluminio
DIEA, DIPEA, base de Hunig	- diisopropiletilamina
DMF	- dimetilformamida
dppa	- azida de difenilfosforilo
DPPP	- 1,3-difenilfosfino-propano
DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
EtOAc, EA	- acetato de etilo
EtOH	- etanol
Et <sub>2</sub> O	- dietil éter
EDC, EDCI	- clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtNH <sub>2</sub>	- etilamina
FBS	- suero bovino fetal
g	- gramo
h	- hora
HCl	- ácido clorhídrico
HOAt	- 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	- hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub>	- hidrógeno
H <sub>2</sub> O	- agua
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	- peróxido de hidrógeno
HATU	- hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)N,N,N',N',tetrametiluronio
KOH	- hidróxido de potasio
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- carbonato de potasio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	- fosfato de potasio
KMnO <sub>4</sub>	- permanganato de potasio
LAH	- hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	- bis(trimetilsilil)-amida de litio

LiOH	- hidróxido de litio
MgSO <sub>4</sub>	- sulfato de magnesio
MCPBA	- ácido meta-cloroperbenzoico
MeOH, CH <sub>3</sub> OH	- metanol
MeNH <sub>2</sub>	- metilamina
NH <sub>4</sub> Cl	- cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	- hidróxido de amonio
NMP	- N-metilpirrolidinona
NaHCO <sub>3</sub>	- bicarbonato de sodio
NaN <sub>3</sub>	- azida sódica
Na <sub>2</sub> SO	- sulfato de sodio
NaOH	- hidróxido de sodio
NaH	- hidruro de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	- sulfato de sodio
NaOt-Bu	- terc-butóxido de sodio
NaHB(OAc) <sub>3</sub>	- triacetoxiborohidruro de sodio
N <sub>2</sub>	- nitrógeno
O/N	- durante la noche
POCl <sub>3</sub>	- oxiclорuro de fósforo
Pd/C	- paladio sobre carbono
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	- bis(dibencilidenacetona)paladio
Pd(OAc) <sub>2</sub>	- acetato de paladio (II)
P(t-bu) <sub>3</sub>	- tri(terc-butil)fosfina
PBS	- solución salina tamponada con fosfato
PyBop	- hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
TA	- temperatura ambiente
SOCl <sub>2</sub>	- cloruro de tionilo
TBTU	- tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N' -tetrametiluronio
TBAI	- yoduro de tetrabutilamonio
TFA	- ácido trifluoroacético
THF	- tetrahidrofurano
TEA, Et <sub>3</sub> N	- trietilamina

Los compuestos de partida definidos en los esquemas también pueden presentarse con grupos funcionales en forma protegida si es necesario y/o en forma de sales, siempre que esté presente un grupo de formación de sal y sea posible la reacción en forma de sal. Si se desea, un compuesto de fórmula I puede convertirse en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo un N-óxido del mismo; un compuesto de fórmula I puede convertirse en una sal; una sal de un compuesto de fórmula I puede convertirse en el compuesto libre o en otra sal; y/o una mezcla de compuestos isoméricos de fórmula I puede separarse en los isómeros individuales.

Pueden obtenerse N-óxidos de manera conocida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con peróxido de hidrógeno, oxona, o un perácido, por ejemplo mCPBA, en un disolvente inerte, por ejemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o una mezcla de agua y un alcohol tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre aproximadamente  $-10$  a  $35^\circ\text{C}$ , tal como de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  - TA.

- 5 Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, están protegidos o necesitan protegerse en un compuesto de fórmula I o en la preparación de compuestos de fórmula I, porque no deben participar en la reacción, estos son grupos tal como se usan normalmente en la síntesis de compuestos péptidos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares.

- 10 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernientes frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, normalmente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede fácilmente establecer, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y a continuación en el presente documento.

- 20 La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York (1973), en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1981), en "The Peptides", volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981), en "Methoden der organischen Chemie" (métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel (1982), y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

- 30 En las etapas de procedimiento adicionales, llevadas a cabo según se desean, los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deben participar en la reacción pueden estar presentes en forma desprotegida o pueden protegerse por ejemplo por uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en "grupos protectores". Entonces se eliminan los grupos protectores completa o parcialmente según uno de los métodos descritos allí.

- 35 Pueden prepararse sales de un compuesto de fórmula I con un grupo de formación de sal de una manera conocida en sí misma. Por tanto pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula I) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede realizarse mediante calentamiento hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo mediante calentamiento como un sólido con un alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo a desde  $130$  hasta  $170^\circ\text{C}$ , expulsándose una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula I.

- 40 Pueden convertirse normalmente sales en compuestos libres, por ejemplo mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

- 45 Todas las etapas del procedimiento descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en aquellas mencionadas específicamente, en ausencia de, o normalmente en presencia de, disolventes o diluyentes, preferiblemente que son inertes a los reactivos usados y que pueden disolver los mismos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de  $\text{H}^+$ , dependiendo del tipo de reacción y/o reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de desde aproximadamente  $-100^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $190^\circ\text{C}$ , preferiblemente desde aproximadamente  $-80^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $150^\circ\text{C}$ , por ejemplo a de aproximadamente  $-80$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , a temperatura ambiente, a de aproximadamente  $-20$  a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  o al punto de ebullición del disolvente usado, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo en argón o nitrógeno.

- 55 Pueden estar presentes sales en todos los compuestos de partida y transitorios, si estos contienen grupos de formación de sal. También pueden estar presentes sales durante la reacción de tales compuestos, siempre que la reacción no se vea afectada por las mismas.

En determinados casos, normalmente en procedimientos de hidrogenación, es posible conseguir reacciones estereoselectivas, permitiendo por ejemplo una recuperación más fácil de isómeros individuales.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos que son adecuados para la reacción en

cuestión incluyen por ejemplo agua, ésteres, normalmente alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc, éteres, normalmente éteres alifáticos, por ejemplo, Et<sub>2</sub>O, o éteres cíclicos, por ejemplo, THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente benceno o tolueno, alcoholes, normalmente MeOH, EtOH o 1-propanol, IPOH, nitrilos, normalmente CH<sub>3</sub>CN, hidrocarburos halogenados, normalmente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, amidas ácidas, normalmente DMF, bases, normalmente bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, normalmente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH, anhídridos de ácido carboxílico, normalmente anhídridos de ácido alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano o isopentano o mezclas de estos disolventes, por ejemplo, disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción del procedimiento. También pueden usarse tales mezclas de disolvente en el procesamiento, por ejemplo en cromatografía.

La invención también se refiere a aquellas formas del procedimiento en las que se parte de un compuesto que puede obtenerse en cualquier fase como un compuesto transitorio y se llevan a cabo las etapas que faltan, o se interrumpe el procedimiento en cualquier fase, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se usa dicho material de partida en forma de un derivado reactivo o sal, o se produce un compuesto que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención y se procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se parte de los materiales de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como preferidos.

También pueden obtenerse los compuestos de fórmula I, incluyendo sus sales, en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente usado para cristalización (presentes como solvatos).

Nuevos materiales de partida y/o intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, también son objeto de esta invención. En la realización preferida, se usan materiales de partida y se seleccionan condiciones de reacción tales que se permite obtener los compuestos preferidos.

Los materiales de partida de la invención se conocen, están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse en analogía con, o según, métodos que se conocen en la técnica.

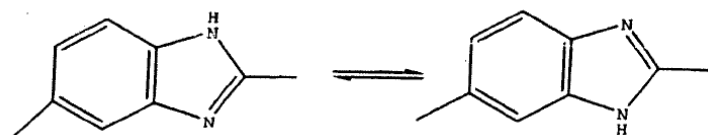
En la preparación de materiales de partida, los grupos funcionales existentes que no participan en la reacción deben protegerse, si es necesario. Anteriormente o en los ejemplos se describen grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación.

Todos los materiales de partida restantes se conocen, pueden prepararse según procedimientos conocidos, o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos tal como se describen en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden por tanto existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, por tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna cromatográfica quiral ópticamente escogida para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para entregar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención también pueden obtenerse mediante el uso de materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto producirse como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, por ejemplo, tal como se ilustra a continuación:



La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas con doble enlace *cis* o *trans* o *E* o *Z*. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Todas las formas de cristal de los compuestos descritos en el presente documento están expresamente incluidas en la presente invención.

Los sustituyentes en restos de anillos (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden estar unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que se fijen a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo que no sea H (hidrógeno).

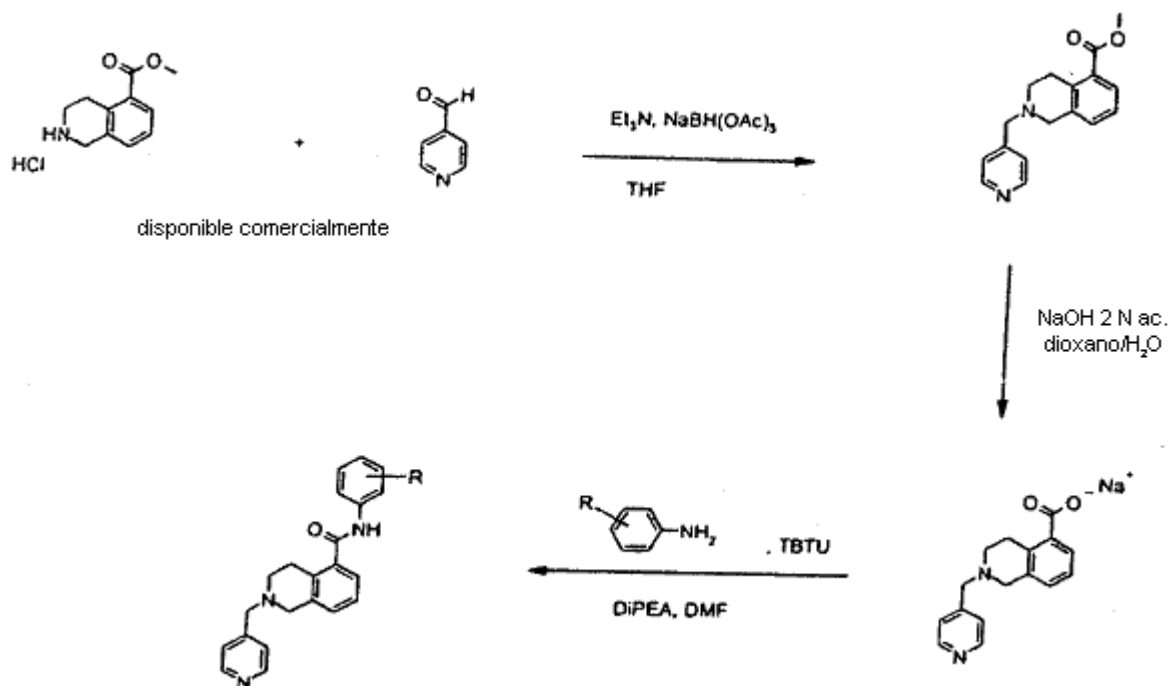
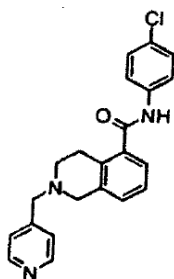
Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillo. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillo.

Como alternativa, puede sintetizarse un compuesto de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento según cualquiera de los procedimientos definidos en el presente documento. En los procedimientos definidos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en orden alternativo y pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden comprender adicionalmente el uso de condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina,  $K_2CO_3$ , y similares), catalizadores, y formas de sal de lo anterior. Los productos intermedios pueden aislarse o continuarse con ellos *in situ*, con o sin purificación. Los métodos de purificación se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (fase líquida y gas, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC en fase inversa y similares. En la técnica se conocen las condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

Tal como puede apreciar el experto en la técnica, los esquemas sintéticos anteriores no pretenden comprender una lista completa de todos los medios por los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Métodos adicionales serán evidentes para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos inhibidores descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1995).

Los compuestos de esta invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Estas descripciones detalladas se encuentran dentro el alcance, y sirven para ejemplificar, los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan sólo para fines ilustrativos y no pretenden restringir el alcance de la invención.

**Método 1.****Esquema general.****Ejemplo 1.**

5

**N-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida****Etapla (a) Preparación de 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

Se disolvieron en su mayor parte clorhidrato de 5-metoxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1 g, 4,39 mmol) y trietilamina (666 mg, 6,58 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadieron luego a la mezcla 4-piridincarboxaldehído (494 mg, 4,61 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 6,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se retiró el tetrahidrofurano a vacío y se disolvió el residuo restante en acetato de etilo, luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando 1,29 g de 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 283,0 (M+1).

15

**Etapla (b) Preparación de 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de sodio.**

Se disolvió 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (1,14 g, 4,04 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml), luego se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (2,22 ml, 4,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días, luego se concentró a vacío. El aceite restante se sometió a azeotropización con tolueno y se secó a alto vacío proporcionando 1,25 g de 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de sodio como un aceite/espuma de color amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 269,0 (M+1).

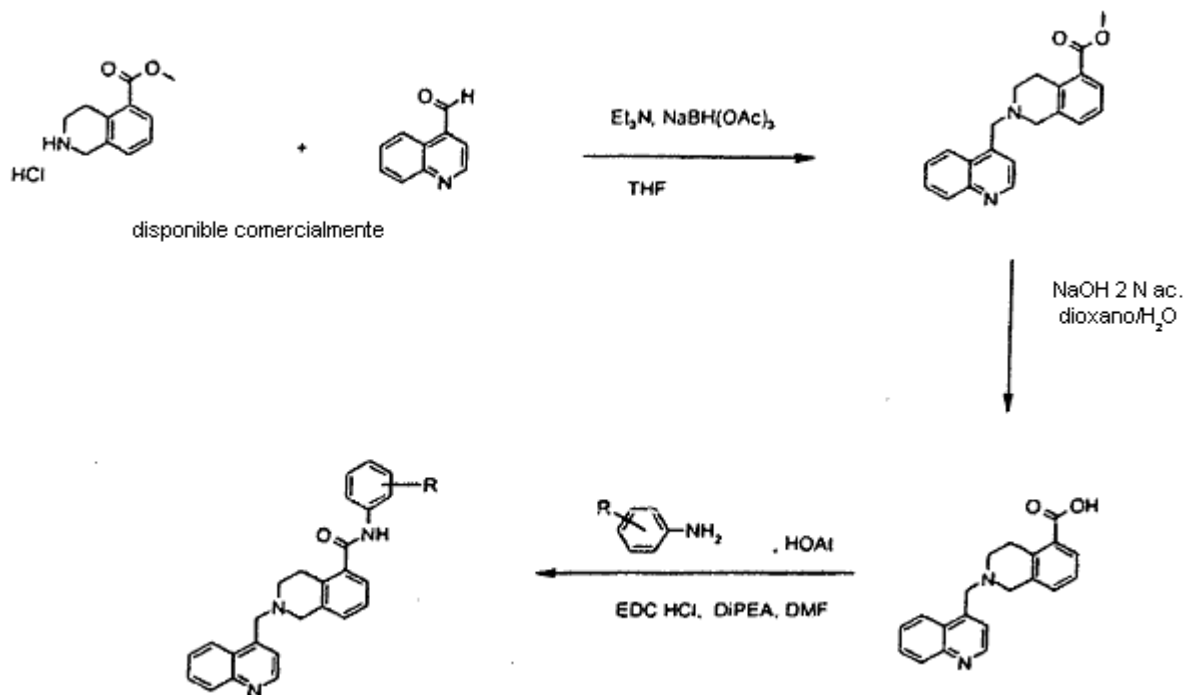
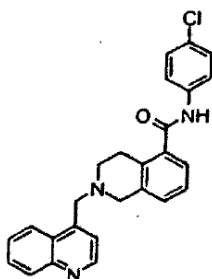
20

**Etapas (c) Preparación de *N*-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

Se disolvió 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de sodio (80 mg, 0,276 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), luego se añadió 4-cloroanilina (42 mg, 0,331 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (133 mg, 0,414 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 0,552 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el aceite naranja restante mediante cromatografía en gel de sílice (del 1% al 3% de amoníaco 7 N en metanol/diclorometano) proporcionando *N*-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida (89 mg) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 378,0 (*M*+1).

Los siguientes compuestos se sintetizaron tal como se describió en el método 1. En cada caso, se usó la anilina apropiada en la etapa de acoplamiento final.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> ( <i>M</i> + <i>H</i> )
1A		1	400,2
1B		1	374,1
1C		1	358,2
1D		1	404,2

**Método 2.****Esquema general.****Ejemplo 2.*****N*-(4-clorofenil)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida****Etapa (a) Preparación de 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

Se preparó el material de partida, 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo, usando un método similar al descrito anteriormente para el método 1, etapa (a). Se usó 4-quinolincarboxaldehído como fuente de aldehído para esta reacción.

**Etapa (b) Preparación de ácido 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico.**

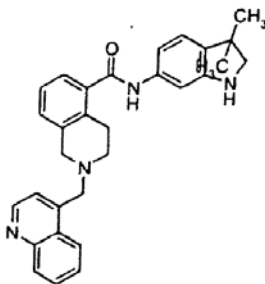
Se disolvió 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,61 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml), luego se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (1,90 ml, 3,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días, luego se concentró a vacío para retirar el dioxano. Se diluyó la disolución acuosa restante con agua, luego se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (3,8 ml) para llevar la mezcla a pH 7. Se formó un precipitado que se recogió sobre una frita de vidrio, lavándose con una cantidad mínima de agua, luego con diclorometano. Se secó el sólido a alto vacío proporcionando 1,06 g de ácido 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 319,1 (M+1).

**Etapa (c) Preparación de *N*-(4-clorofenil)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

Se suspendió ácido 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico (80 mg, 0,251 mmol) en *N,N*-

- 5 dimetilformamida (1,2 ml), luego se añadió 4-cloroanilina (45 mg, 0,351 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (34 mg, 0,251 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 0,376 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (89 mg, 0,878 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos días, luego se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (del 50% al 67% de acetato de etilo/hexano) proporcionando *N*-(4-clorofenil)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida (92 mg) como un sólido de color blanco. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 428,1 (M+1).

### Ejemplo 3.



### *N*-(3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida

- 10 **Preparación de *N*-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

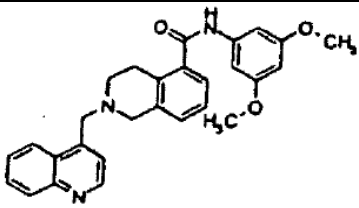
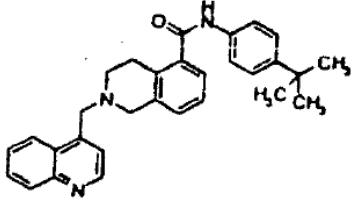
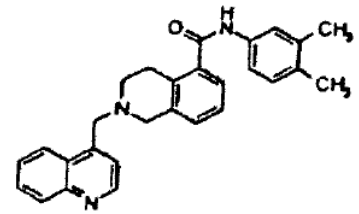
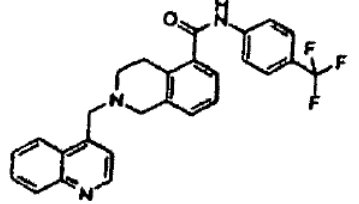
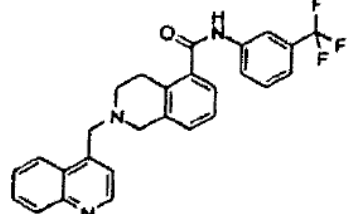
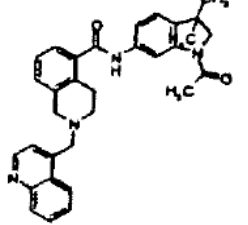
Se preparó *N*-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida tal como se describió en el método 2.

### Preparación de *N*-(3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.

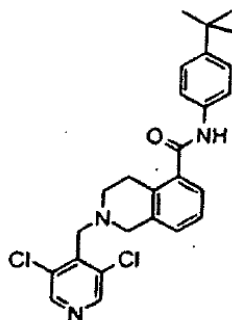
- 15 Se disolvió en su mayor parte *N*-(1-acetil-3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida (55 mg, 0,109 mmol) en etanol (1,25 ml), luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,745 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó el residuo restante con una pequeña cantidad de agua. Se llevó la disolución a pH 9-10 con la adición de hidróxido de sodio acuoso 6 N. Se formó un precipitado que se recogió sobre una frita de vidrio, lavándose con una cantidad mínima de agua, luego con diclorometano. Se secó el sólido a alto vacío proporcionando 35 mg de *N*-(3,3-dimetilindolin-6-il)-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 463,2 (M+1).
- 20

Los siguientes compuestos se sintetizaron tal como se describió en el método 2. En cada caso, se usó la anilina apropiada en la etapa de acoplamiento final.

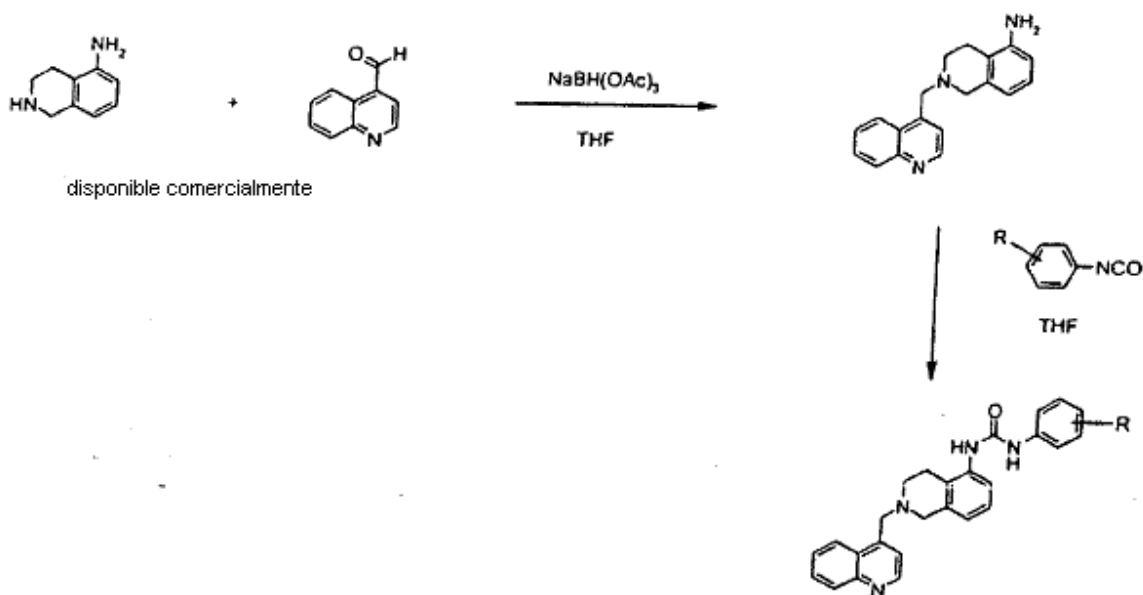
Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) $m/z$ (M+H)
3A		2	408,2
3B		2	424,2

3C		2	454,2
3D		2	450,2
3E		2	422,2
3F		2	462,1
3G		2	462,2
3H		2	505,2

## Ejemplo 4.

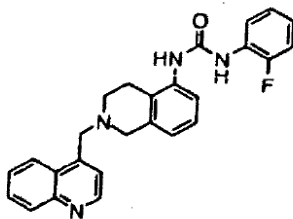
***N*-(4-*tert*-butilfenil)-2-((3,5-dicloropiridin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida**

5 Se preparó *N*-(4-*tert*-butilfenil)-2-((3,5-dicloropiridin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida, usando un método similar al descrito en el método 1. En la etapa (a), se usó 3,5-dicloro-4-piridincarboxaldehído como fuente de aldehído y en la etapa (b) se calentó la reacción hasta 40°C durante la noche. EM (ESI, ión pos.) *m/z*. 468,1 (*M*+1).

**Método 3.****Esquema general.**

10

## Ejemplo 5.

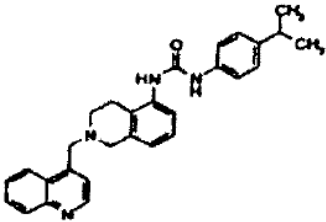
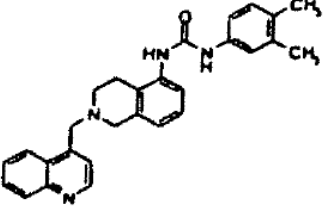
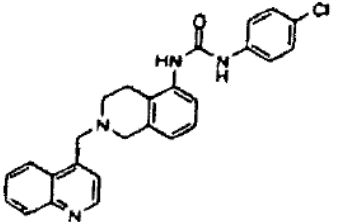
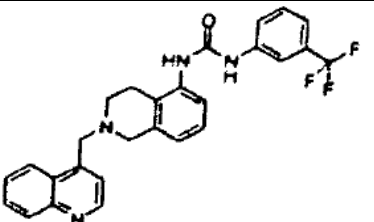
**1-(2-fluorofenil)-3-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea****Etapa (a) Preparación de 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina.**

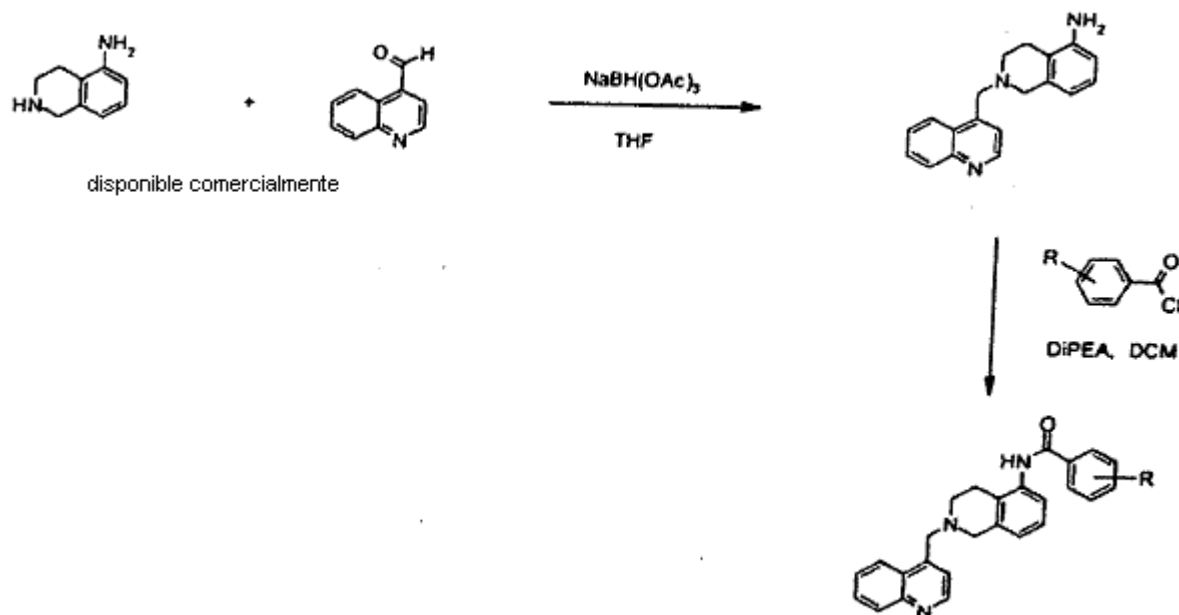
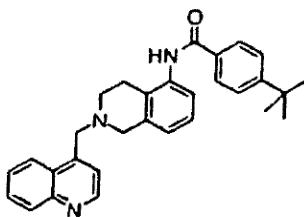
15 Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-5-aminoisoquinolina (500 mg, 3,37 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), luego se añadió

- 5 4-quinolincarboxaldehído (556 mg, 3,54 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (786 mg, 3,71 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego se concentró a vacío. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo, luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (del 50% al 80% de acetato de etilo/hexano) proporcionando 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (805 mg) como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 290,1 ( $M+1$ ).

**Etapla (b) Preparación de 1-(2-fluorofenil)-3-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea.**

- 10 Se suspendió 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (80 mg, 0,277 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), luego se añadió una disolución de isocianato de 2-fluorofenilo (38 mg, 0,277 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. El producto había precipitado de la mezcla de reacción y se recogió sobre una frita de vidrio, lavándose con una cantidad mínima de tetrahidrofurano, luego con diclorometano. Se secó el sólido a alto vacío dando 78 mg de 1-(2-fluorofenil)-3-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 427,1 ( $M+1$ ).
- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método 3. En cada caso, se usó el isocianato apropiado en la etapa final. Si no se producía precipitación del compuesto final, se usó purificación mediante cromatografía en gel de sílice.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) $m/z$ ( $M+H$ )
5A		3	451,2
5B		3	437,2
5C		3	443,1
5D		3	477,2

**Método 4.****Esquema general.****Ejemplo 6.**

5

**4-*tert*-butil-*N*-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)benzamida****Etapla (a) Preparación de 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina.**

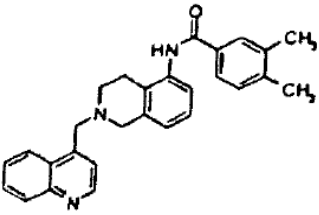
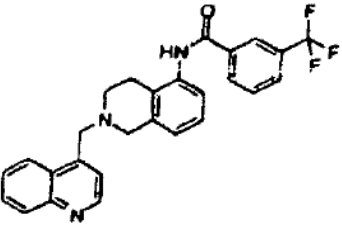
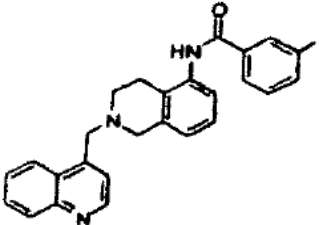
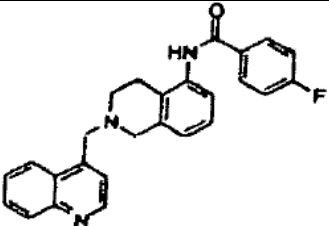
Se preparó el material de partida, 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina tal como se describió previamente en el método 3, etapa (a).

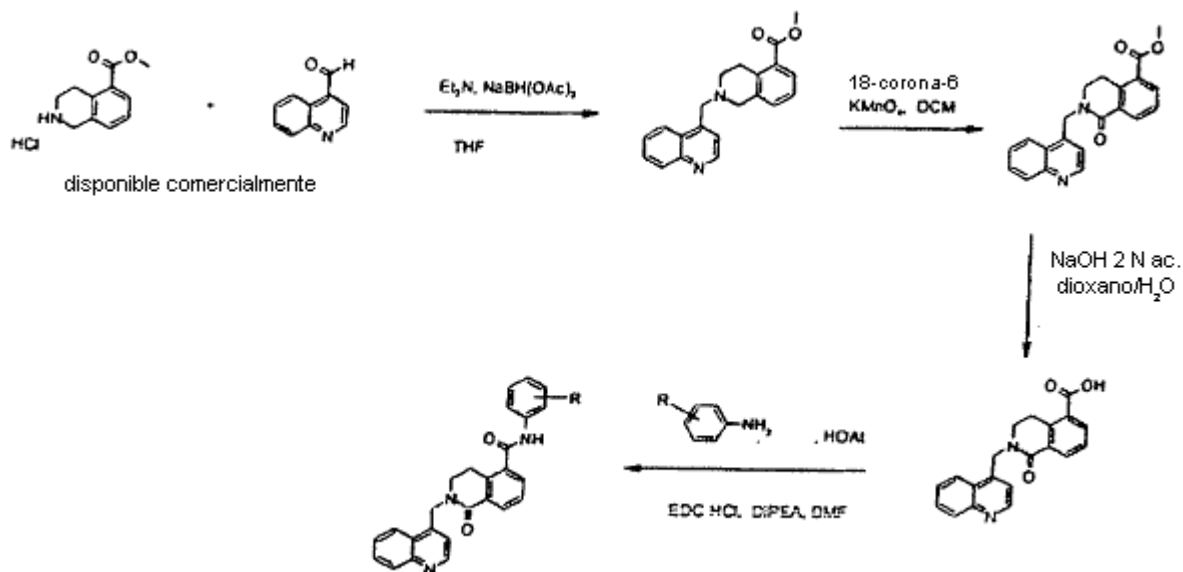
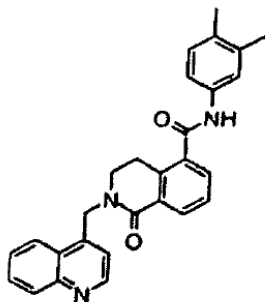
**10 Etapla (b) Preparación de 4-*tert*-butil-*N*-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)benzamida.**

Se suspendió 2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (80 mg, 0,277) en diclorometano (1 ml), luego se añadió una disolución de cloruro de 4-*tert*-butilbenzoílo (57 mg, 0,291 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (56 mg, 0,554 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se purificó la mezcla de reacción directamente usando cromatografía en gel de sílice (del 40% al 60% de acetato de etilo/hexano) proporcionando 4-*tert*-butil-*N*-(2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)benzamida (107 mg) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ . 450,2 (M+1).

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método 4. En cada caso, se usó el cloruro de benzoílo apropiado en la última etapa.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> (M+H)
6A		4	422,2
6B		4	462,2
6C		4	412,2
6D		4	412,1

**Método 5.****Esquema general.****Ejemplo 7.**

5

**N-(3,4-dimetilfenil)-1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida****Etapla (a) Preparación de 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

Se preparó 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo tal como se describió previamente en el método 1, etapa (a).

**10 Etapla (b) Preparación de 1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

Se disolvió 2-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,51 mmol) en diclorometano (5 ml), luego se añadió 18-corona-6 (40 mg, 0,151 mmol), seguido por adición lenta de permanganato de potasio (358 mg, 2,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con metabisulfito de sodio acuoso saturado hasta que la mezcla se volvió incolora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N acuoso a la mezcla hasta que el precipitado se disolvió y la mezcla se volvió transparente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, luego se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (del 67% al 75% de acetato de etilo/hexano) proporcionando 1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (395 mg) como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 347,1 (M+1).

**20 Etapla (c) Preparación de ácido 1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico.**

Se preparó ácido 1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico tal como se describió previamente en el método 2, etapa (b).

**Etapla (d) Preparación de N-(3,4-dimetilfenil)-1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

Se preparó *N*-(3,4-dimetilfenil)-1-oxo-2-(quinolin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida tal como se describió previamente en el método 2, etapa (c), usando 3,4-dimetilanilina. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 436,2 (M+1).

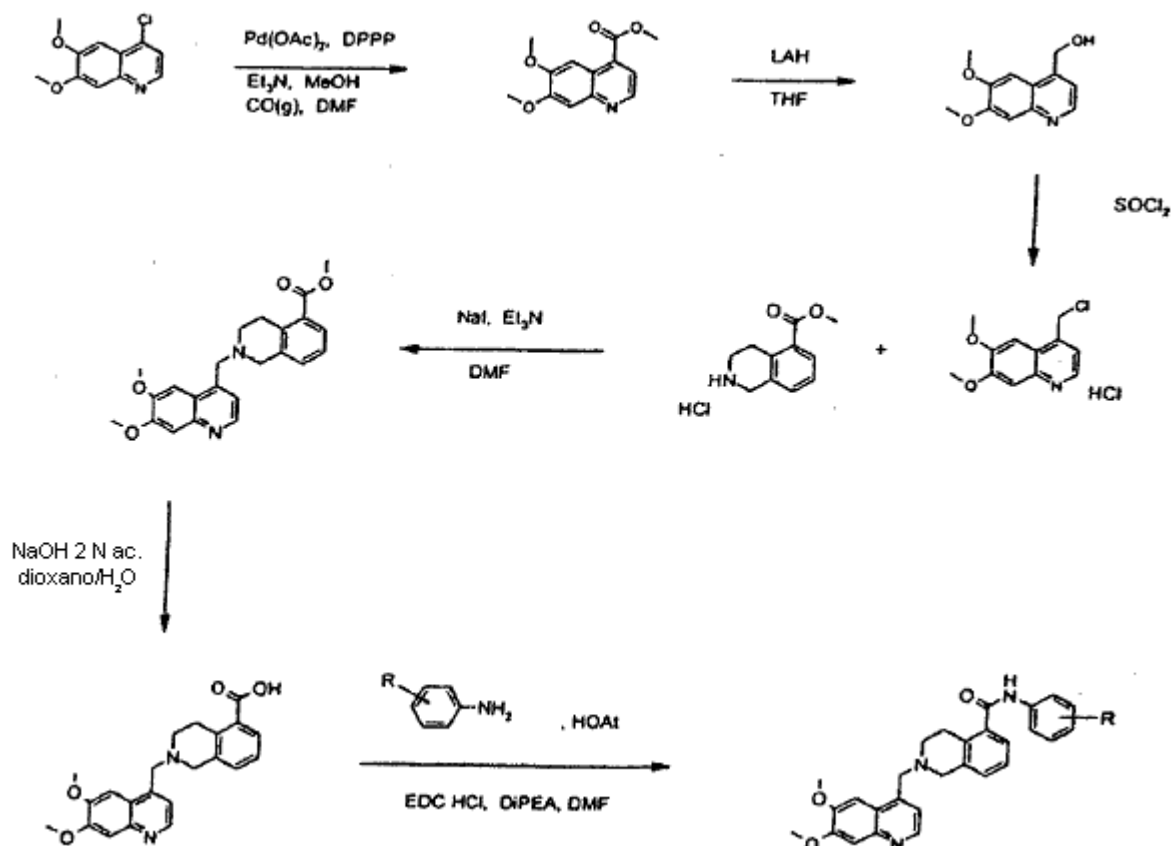
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método 5. En cada caso, se usó la anilina apropiada en la última etapa.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) $m/z$ (M+H)
7A		5	464,2
7B		5	476,1

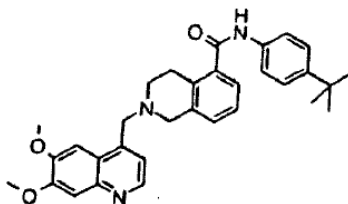
5

#### Método 6.

##### Esquema general.



## Ejemplo 8.

***N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida****Etapas (a) Preparación de 6,7-dimetoxiquinolin-4-carboxilato de metilo.**

5 Se añadieron 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona (3 g, 13,45 mmol), acetato de paladio (605 mg, 2,69 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,39 g, 3,36 mmol) a un tubo de presión, luego se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). Se burbujeó gas monóxido de carbono a través de la mezcla durante 10-15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante la noche. Se añadieron acetato de paladio (303 mg, 1,35 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (277 mg, 0,671 mmol) y metanol (2 ml) adicionales a la mezcla de reacción, luego se burbujeó monóxido de carbono a través de la disolución durante 10 minutos. Luego se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante la noche de nuevo. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el material bruto dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (1% de metanol/diclorometano, luego 50%-67% de acetato de etilo/hexano) proporcionando 6,7-dimetoxiquinolin-4-carboxilato de metilo (2,07 g) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 248,0 (*M*+1).

**Etapas (b) Preparación de (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanol.**

15 Se suspendió hidruro de aluminio y litio (262 mg, 6,90 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), luego se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de 6,7-dimetoxiquinolin-4-carboxilato de metilo (1,55 g, 6,27 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 4 horas. Se extinguió la reacción con acetato de etilo (6 ml), luego se añadió sulfato de sodio decahidratado y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, agitándose durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. Se trituró el sólido restante con diclorometano, se filtró y se secó a alto vacío dando 1,2 g de (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanol como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 220,0 (*M*+1).

**Etapas (c) Preparación de clorhidrato de 4-(clorometil)-6,7-dimetoxiquinolona.**

25 Se disolvió (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanol (1,11 g, 5,07 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con benceno (20 ml), luego se concentró a vacío. Se trituró el sólido restante con benceno, luego se secó a alto vacío proporcionando 1,35 g de clorhidrato de 4-(clorometil)-6,7-dimetoxiquinolona como un sólido amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 238,0 (*M*+1).

**Etapas (d) Preparación de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

35 Se suspendió clorhidrato de 5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (582 mg, 2,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (9 ml), luego se añadió trietilamina (833 mg, 8,23 mmol) y yoduro de sodio (137 mg, 0,915 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando (640 mg) de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo como una espuma de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 393,1 (*M*+1).

**Etapas (e) Preparación de ácido 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico.**

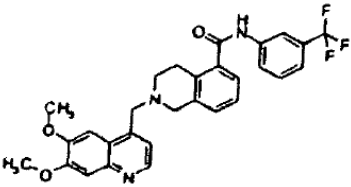
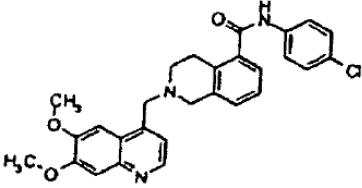
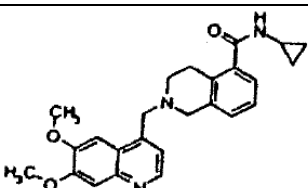
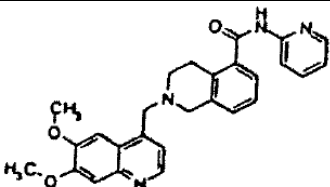
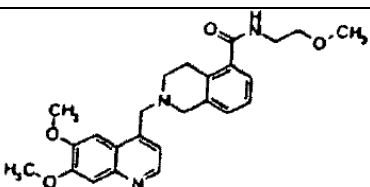
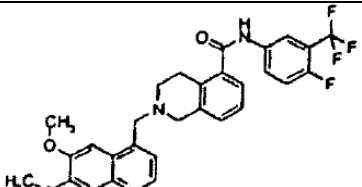
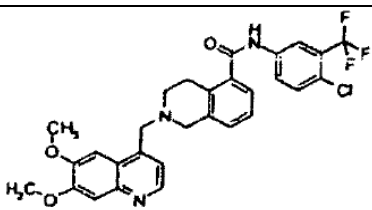
40 Se preparó ácido 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico tal como se describió previamente en el método 2, etapa (b).

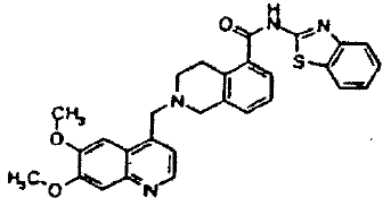
**Etapas (f) Preparación de *N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

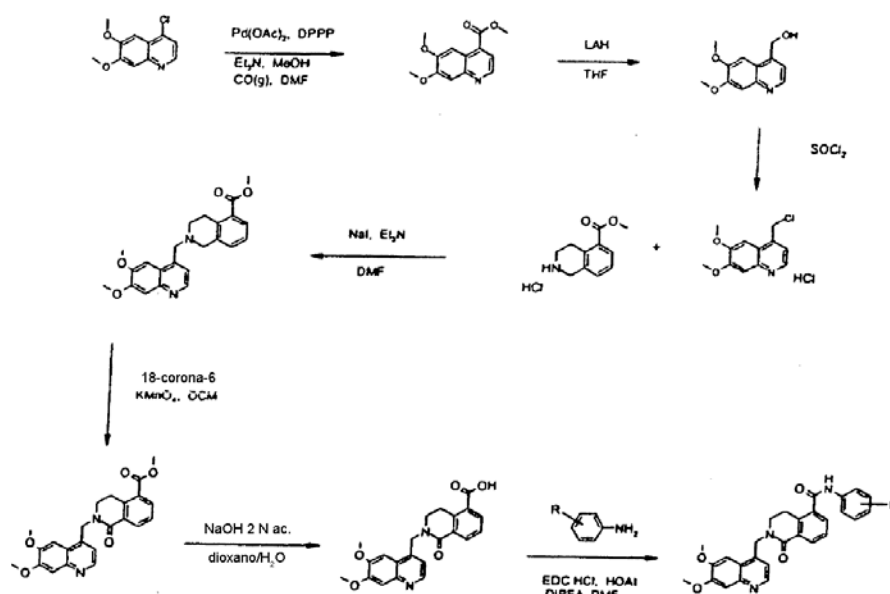
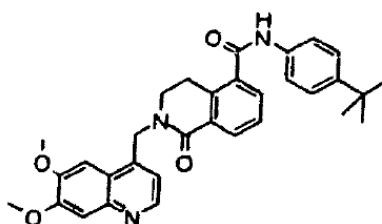
Se preparó *N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida tal como se describió en el método 2, etapa (c), usando 4-terc-butilanilina. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 510,2 (*M*+1).

45 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método 6. En cada caso, se usó la anilina o amina apropiada

en la última etapa.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> (M+H)
8A		6	522,1
8B		6	488,1
8C		6	418,2
8D		6	455,1
8E		6	436,2
8F		6	540,1
8G		6	556,1

8H		6	511,2
----	---	---	-------

**Método 7.****Esquema general.****Ejemplo 9.**

5

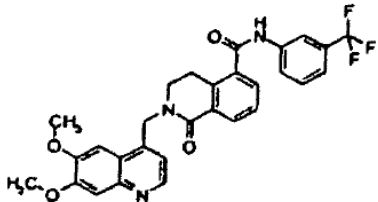
***N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida****Preparación de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo.**

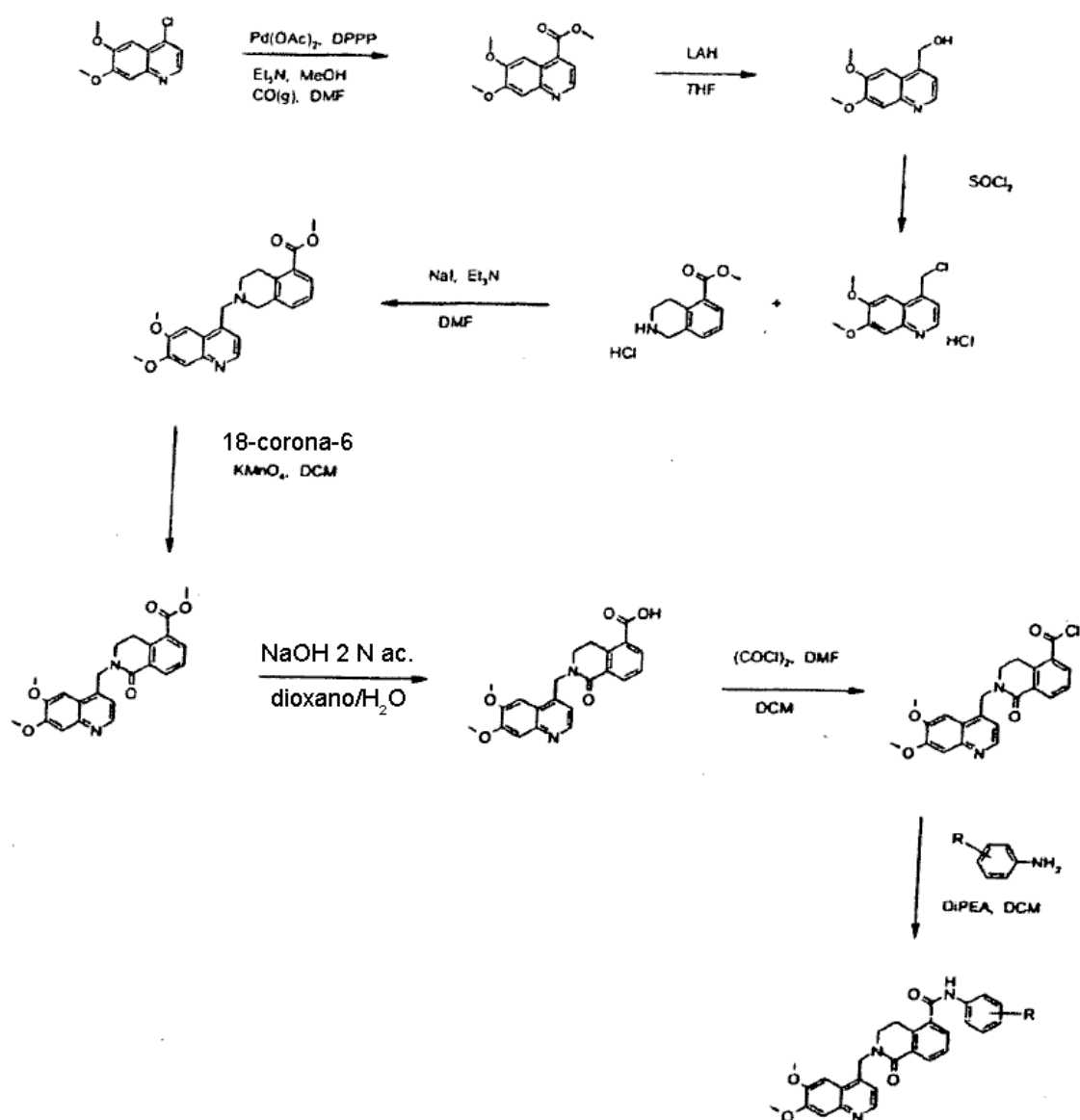
Se preparó 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo tal como se describió previamente en el método 6.

**10 Preparación de *N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

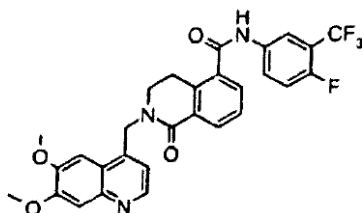
Se preparó *N*-(4-terc-butilfenil)-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida tal como se describió previamente en el método 5. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 524,2 ( $M+1$ ).

15 El siguiente compuesto se sintetizó tal como se describió en el método 7. Se usó la anilina apropiada en la última etapa.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> (M+H)
9A		7	536,2

**Método 8.****Esquema general.**

## Ejemplo 10.



**2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida**

**5 Preparación de ácido 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico.**

Se preparó ácido 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico tal como se describió previamente en el método 7.

**Preparación de cloruro de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonilo.**

10 Se suspendió ácido 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico (126 mg, 0,321 mmol) en diclorometano (4 ml), luego se añadió *N,N*-dimetilformamida (3-4 gotas) y cloruro de oxalilo (0,442 ml, 0,643 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se concentró la mezcla a vacío, luego se secó a alto vacío durante la noche proporcionando cloruro de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonilo (150 mg) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 407,1 (*M*+1) para el éster metílico.

**15 Preparación de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida.**

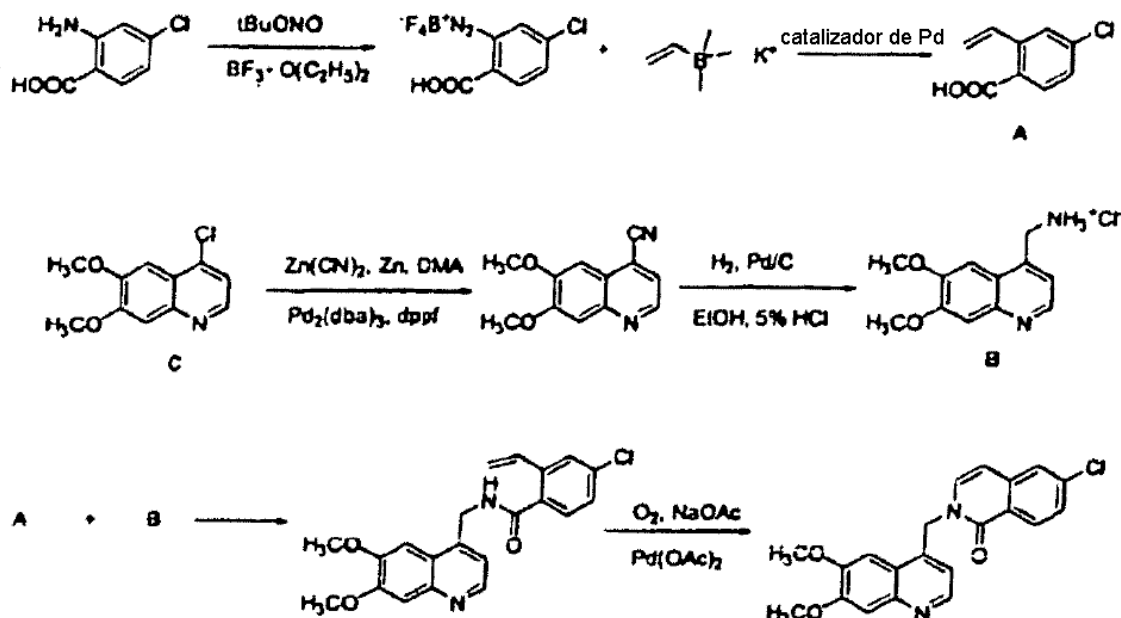
20 Se suspendió cloruro de 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonilo (75 mg, 0,168 mmol) en diclorometano (1 ml), luego se añadió una disolución de 4-fluoro-3-trifluorometilfenilamina (36 mg, 0,201 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (65 mg, 0,504 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se purificó la mezcla de reacción directamente mediante cromatografía en gel de sílice (3% de metanol/diclorometano) proporcionando 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida (46 mg) como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 554,2 (*M*+1).

El siguiente compuesto se sintetizó usando el método 8. Se usó la anilina apropiada en la etapa final.

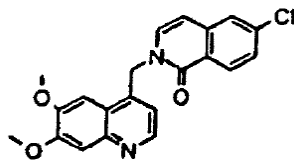
Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> ( <i>M</i> +H)
10A		8	570,1

## Método 9.

## Esquema general.



## Ejemplo 11. (Ejemplo de referencia)



5

## 6-cloro-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

## Etapa (a) Preparación de ácido 4-cloro-2-diazoniotetrafluoroboratobenzoico.

Se añadió eterato de dietilo/trifluoruro de boro (0,94 ml, 7,5 mmol) a un matraz de dos bocas bajo nitrógeno en un baño de hielo-acetona a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Luego se añadió ácido 2-amino-4-clorobenzoico (0,86 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido mediante la adición gota a gota de nitrito de t-butilo (0,71 ml, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a una disolución rápidamente agitada a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, luego a  $5^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. Se añadió pentano (40 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido con éter frío y se secó en una bomba de vacío dando el ácido 4-cloro-2-diazoniotetrafluoroboratobenzoico deseado.

## 15 Etapa (b) Preparación de ácido 4-cloro-2-vinilbenzoico.

Se combinaron ácido 4-cloro-2-diazoniotetrafluoroboratobenzoico (0,68 g, 2,5 mmol), trimetil(vinil)borato de potasio (0,40 g, 3,0 mmol) y trans-di(4-acetato)bis[(-di-o-tolil-fosfino)bencil]dipaladio(II) (0,12 g, 0,13 mmol) en un matraz bajo nitrógeno y se añadió metanol desgasificado (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego diluyó con éter y se lavó con salmuera tres veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (2% de ácido acético en acetato de etilo/hexano) dando ácido 4-cloro-2-vinilbenzoico. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 183 ( $M+1$ ).

## Etapas (c y d) Preparación de cloruro de (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanaminio.

Se disolvió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (2,0 g, 9,0 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (12 ml). Se desgasificó la mezcla bajo nitrógeno. Luego se añadieron cianuro de zinc (II) (0,66 g, 5,8 mmol), zinc (0,084 g, 1,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,17 g, 0,19 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,23 g, 0,41 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano a acetato de etilo) dando 6,7-dimetoxiquinolin-4-carbonitrilo que se disolvió en

25

ácido clorhídrico el 5% (conc.) en etanol y se agitó en un balón de hidrógeno con Pd/C (cat.). Tras la filtración a través de Celite, se recogió el filtrado y se concentró dando cloruro de (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanaminio. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 219 (M+1).

#### Etapla (e) Preparación de 4-cloro-*N*-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-2-vinilbenzamida.

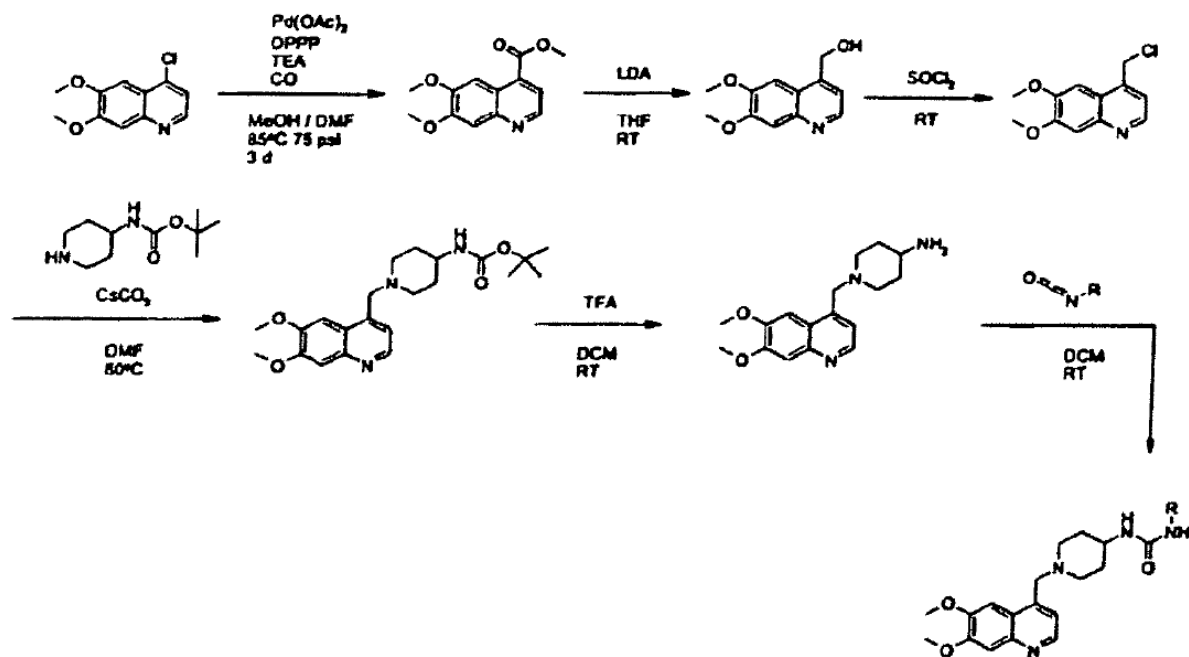
- 5 Se combinaron cloruro de (6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metanaminio (0,80 g, 2,8 mmol), ácido 4-cloro-2-vinilbenzoico (0,46 g, 2,5 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (0,58 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,41 g, 3,0 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), luego se añadió trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) dando 4-cloro-*N*-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-2-vinilbenzamida. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 383 (M+1).

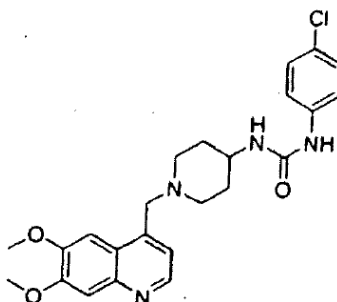
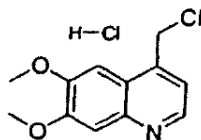
#### Etapla (f) Preparación de 6-cloro-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)isoquinolin-1(2*H*)-ona.

- 15 Se combinaron 4-cloro-*N*-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)-2-vinilbenzamida (0,084 g, 0,22 mmol), acetato de sodio (0,036 g, 0,44 mmol) y acetato de paladio (0,002 g, 0,011 mmol) en DMSO (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción en un balón de oxígeno a 100°C durante la noche. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante placa de CCF prep. con acetato de etilo dando 6-cloro-2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)isoquinolin-1(2*H*)-ona. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$ : 381 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,03 (6H, s), 4,80 (1H, d), 5,95 (1H, d), 5,40 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,56 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,87 (1H, d), 8,64 (1H, d).

#### 20 Método 10. (Método de referencia)

##### Esquema general.



**Ejemplo 12. (Referencia)****1-(4-clorofenil)-3-(1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)urea****Etapla (a) Preparación de clorhidrato de 4-(clorometil)-6,7-dimetoxiquinolona.**

5

Se preparó 4-(clorometil)-6,7-dimetoxiquinolona tal como se describió previamente en el método 6.

**Etapla (b) Preparación de 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo.**

Se disolvieron clorhidrato de 4-(clorometil)-6,7-dimetoxiquinolona (0,75 g, 2,74 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,77 g, 3,84 mmol) y carbonato de cesio (2,68 g, 8,23 mmol) en DMF (14 ml) y se calentó a 80°C mientras se agitaba. Tras 4 horas, se enfrió la reacción, se retiró la DMF y se recogió el compuesto en DCM (150 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa 2X con DCM (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron dando el producto deseado 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,04 g, 2,60 mmol, 95% de rendimiento). EM (ESI ión pos.)  $m/z$ : 402,2 (MH<sup>+</sup>). Masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 401. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,64-8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23-7,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,57-4,59 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,82-2,85 (da, J = 11,6 Hz, 2H), 2,18-2,24 (ta, J = 10,8 Hz, 2H), 1,92-1,95 (da, J = 12,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41-1,44 (m, 2H, solapante).

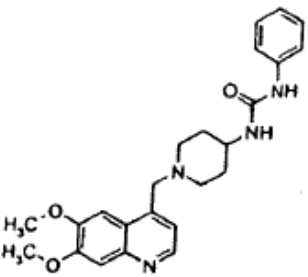
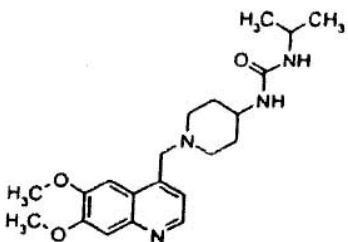
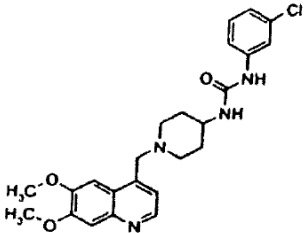
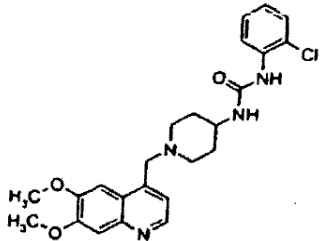
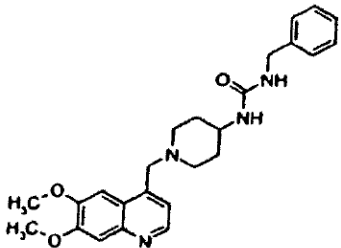
**Etapla (c) Preparación de 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina.**

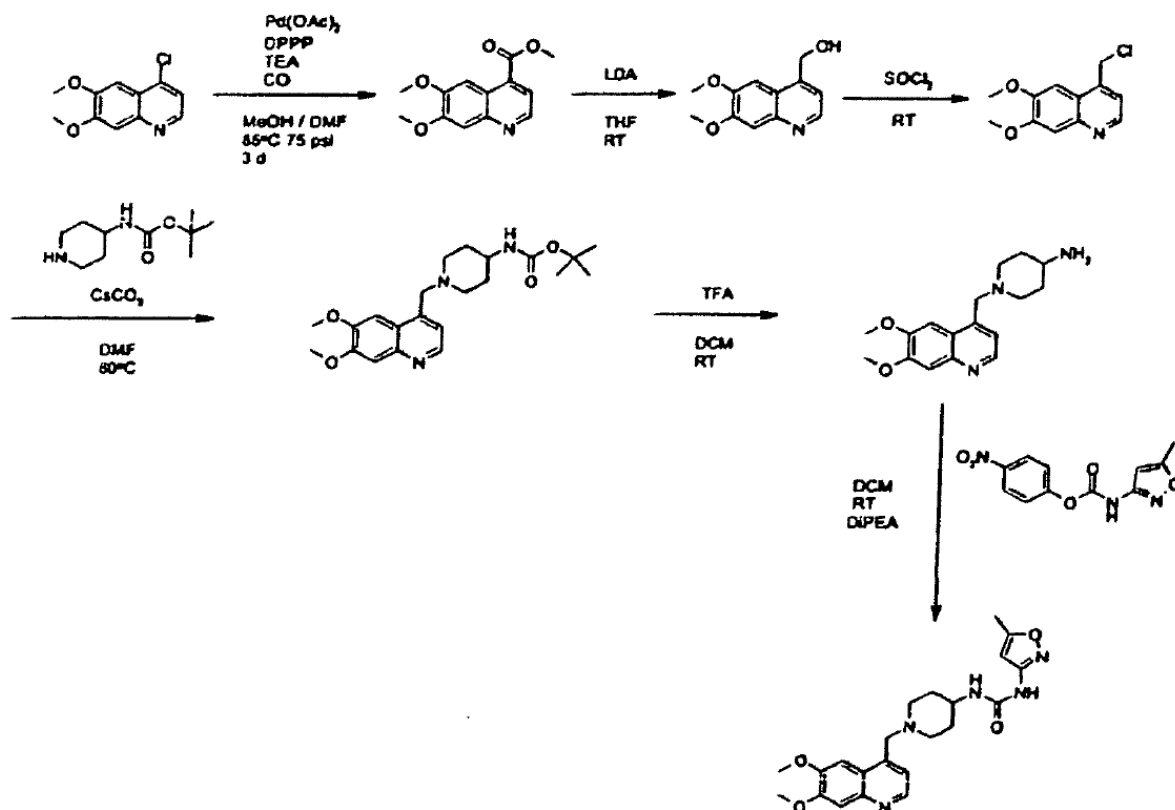
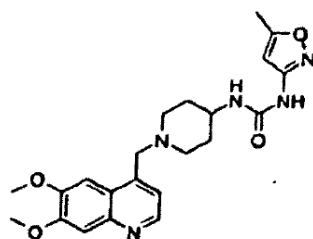
Se disolvió 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1 g, 2,49 mmol) en DCM (25 ml). Mientras se agitaba, se añadió gota a gota TFA (1,9 ml, 25 mmol) a TA, y se dejó que la reacción se agitase durante 15 horas. Se retiró el disolvente y se recogió el compuesto bruto en EtOAc (150 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio sat. (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. Se sometió a cromatografía en columna la mezcla usando del 100% de DCM al 7% de MeOH dando el producto deseado 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina (0,54 g, 1,79 mmol, 72% de rendimiento). EM (ESI ión pos.)  $m/z$ : 302,2 (MH<sup>+</sup>). Masa exacta calculada para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 301. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,63-8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22-7,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,84-2,87 (da, J = 12,0 Hz, 2H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,11-2,16 (ta, J = 11,2 Hz, 2H), 1,78-1,82 (da, J = 12,8 Hz, 2H), 1,37-1,41 (m, 2H).

**Etapla (d) Preparación de 1-(4-clorofenil)-3-(1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)urea.**

Se disolvió 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina (150 mg, 0,50 mmol) en DCM (5 ml). Mientras se agitaba, se añadió gota a gota isocianato de 4-clorofenilo (84 µl, 0,65 mmol) a TA, y se dejó que la reacción se agitase durante 15 horas. Se retiró el disolvente y se sometió a cromatografía en columna el compuesto bruto usando del 100% de DCM al 5% de MeOH dando el producto deseado 1-(4-clorofenil)-3-(1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)urea (50 mg, 0,11 mmol, 22% de rendimiento). EM (ESI ión pos.)  $m/z$ : 455,2 (MH<sup>+</sup>). Masa exacta para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 454.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método 10. En cada caso, se usó el isocianato apropiado en la última etapa. Los ejemplos 12A a 12E son ejemplos de referencia.

Ej.	Estructura	Método de síntesis	EM (ESI, ión pos.) <i>m/z</i> (M+H)
12A		10	421,1
12B		10	387,2
12C		10	455,1
12D		10	455,2
12E		10	435,2

**Método 11.** (Método de referencia)**Esquema general.****Ejemplo 13.** (Referencia)

5

**1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea****Etapas (a-e) Preparación de 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina.**

Se preparó 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina tal como se describió previamente en el método 10.

**Etapas (f) Preparación de tiazol-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo.**

- 10 Se agitó una disolución de 5-metilisoxazol-3-amina (250 mg, 2,59 mmol) y cloroformiato de p-nitrofenilo (539 mg, 2,68 mmol) en THF (6 ml) durante 15 minutos a TA antes de que la disolución se concentrara a vacío. Se usó el compuesto del título inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.)  $m/z$  264,1 (M+1). Masa calculada para  $C_{11}H_9N_3O_5$ : 263.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,30-8,32 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 2H), 7,72 (sa, 1H), 7,39-7,41 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

- 15 **Etapas (g) Preparación de 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea.**

Se añadió DIPEA (173  $\mu$ l, 1,00 mmol) a una disolución con agitación de 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-amina (150 mg, 0,50 mmol) y tiazol-2-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (144 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) a TA. Se dejó que la mezcla se agitase durante 15 h antes de que la disolución se concentrara a vacío. La purificación mediante placa de CCF prep. usando DCM:MeOH 15:1 produjo el compuesto deseado 1-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea.

il)metil)piperidin-4-il)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea (80 mg, 0,19 mmol, 38% de rendimiento). EM (ESI ión pos.)  $m/z$ : 426,2 (MH<sup>+</sup>). Masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 425. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,66-8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,36 (sa, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H, cubierto por disolvente residual), 5,83 (s, 1H), 4,05 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,83-3,85 (m, 1H), 2,83-2,85 (da, J = 10,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31-2,36 (ta, J = 10,4 Hz, 2H solapante), 1,99-2,02 (da, J = 11,2 Hz, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H).

Aunque las propiedades farmacéuticas de los compuestos de fórmulas I-III varían con el cambio estructural, en general, la actividad que poseen los compuestos de fórmulas I-III puede demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos *in vitro* farmacológicos. Los ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo que siguen se han llevado a cabo con los compuestos según la invención y sus sales. Los compuestos de la presente invención mostraron inhibición de la cinasa Lck a dosis inferiores a 10 µM. Los compuestos de la presente invención también mostraron inhibición de la cinasa VEGFR a dosis inferiores a 10 µM.

### PRUEBAS BIOLÓGICAS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante ensayos *in vitro* tales como los descritos a continuación, así como otros métodos conocidos en la técnica.

#### Ensayo de proliferación de HUVEC

Se adquirieron células endoteliales de vena umbilical humana de Clonetics, Inc., como células criopreservadas recogidas de un conjunto de donadores. Estas células, en el pase 1, se descongelan y se expanden en medio completo de EBM-2, hasta el pase 2 ó 3. Las células se tripsinizan, se lavan en DMEM + 10% de FBS + antibióticos, y se centrifugan a 1000 rpm durante 10 min. Antes de la centrifugación de las células, se recoge una pequeña cantidad para un recuento celular. Tras la centrifugación, se desecha el medio, y se resuspenden las células en el volumen apropiado de DMEM + 10% de FBS + antibióticos para lograr una concentración de  $3 \times 10^5$  células/ml. Se lleva a cabo otro recuento celular para confirmar la concentración celular. Se diluyen las células hasta  $3 \times 10^4$  células/ml en DMEM + 10% de FBS + antibióticos, y se añaden 100 µl de células a una placa de 96 pocillos. Se incuban las células a 37°C durante 22 h.

Antes de la finalización del periodo de incubación, se preparan diluciones de compuesto. Se preparan diluciones en serie de 5 veces, de 5 puntos en DMSO, a concentraciones 400 veces mayores que las concentraciones finales deseadas. Se diluyen además 2,5 µl de cada dilución de compuesto en un total de 1 ml de DMEM + 10% de FBS + antibióticos (dilución 400x). También se prepara medio que contiene un 0,25% de DMSO para la muestra de compuesto 0 µM. En el punto de tiempo de 22 h, se retira el medio de las células, y se añaden 100 µl de cada dilución de compuesto. Se incuban las células a 37°C durante 2-3 h.

Durante el periodo de preincubación del compuesto, se diluyen los factores de crecimiento hasta las concentraciones apropiadas. Se preparan disoluciones de DMEM + 10% de FBS + antibióticos, que contienen o bien VEGF o bien bFGF a las siguientes concentraciones: 50, 10, 2, 0,4, 0,08 y 0 ng/ml. Para las células tratadas con compuesto, se preparan disoluciones de VEGF a 550 ng/ml o bFGF a 220 ng/ml para concentraciones finales de 50 ng/ml o 20 ng/ml, respectivamente, dado que se añadirán 10 µl de cada una a las células (volumen final de 110 µl). En el momento apropiado tras la adición de los compuestos, se añaden los factores de crecimiento. Se añade VEGF a un conjunto de placas, mientras que se añade bFGF a otro conjunto de placas. Para las curvas de control del factor de crecimiento, se reemplazan los medios en los pocillos B4-G6 de las placas 1 y 2 por medios que contienen VEGF o bFGF a las concentraciones variables (50 - 0 ng/ml). Se incuban las células a 37°C durante 72 h adicionales.

Al finalizar el periodo de incubación de 72 h, se retira el medio, y se lavan las células dos veces con PBS. Tras el segundo lavado con PBS, se golpean suavemente las placas para retirar el PBS en exceso, y se colocan las células a -70°C durante al menos 30 min. Se descongelan las células y se analizan usando el colorante fluorescente CyQuant (Molecular Probes C-7026), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se leen las placas en una estación de trabajo Victor/Wallac 1420 a 485 nm/530 nm (excitación/emisión). Se recogen datos sin procesar y se analizan usando una ecuación de ajuste de 4 parámetros en XLFit. Luego se determinan los valores de CI<sub>50</sub>.

#### Modelo de microcavidad de neovascularización corneal de rata

**Aspectos en vida:** Se aleatorizaron ratas Sprague Dawley hembra que pesaban aproximadamente 250 g en uno de cinco grupos de tratamiento. Se administró por vía oral el pretratamiento con el vehículo o compuesto, 24 h antes de la cirugía y se continuó una vez al día durante siete días adicionales. En el día de la cirugía, se anestesiaron temporalmente las ratas en una cámara de gas isoflurano (administrando 2,5 litros/min. de oxígeno + isoflurano al 5%). Luego se colocó un otoscopio dentro de la boca del animal para visualizar las cuerdas vocales. Se hizo avanzar un hilo de punta roma entre las cuerdas vocales y se usó como guía para la colocación de un tubo de teflón endotraqueal (Small Parts Inc. TFE-standard Wall R-SWTT-18). Se conectó un ventilador de volumen controlado (Harvard Apparatus, Inc. Model 683) al tubo endotraqueal para administrar una mezcla de oxígeno e isoflurano al 3%. Tras lograr la anestesia profunda, se cortaron los bigotes y se lavaron suavemente el área de los ojos y los ojos

con jabón Betadine y se aclararon con solución salina estéril. Se irrigaron las córneas con de una a dos gotas de disolución anestésica tópica oftálmica de proparacaína HCl (0,5%) (Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL). Luego se situó la rata bajo el microscopio de disección y se enfocó la superficie corneal. Se hizo una incisión vertical en la línea media de la córnea usando una cuchilla de filo de diamante. Se creó una cavidad usando tijeras finas para separar las capas del tejido conjuntivo del estroma, creando un túnel hacia el limbo del ojo. La distancia entre el vértice de la cavidad y el limbo era de aproximadamente 1,5 mm. Tras realizarse la cavidad, se insertó el filtro de disco de nitrocelulosa empapado (Gelman Sciences, Ann Arbor MI.) bajo el borde de la cavidad. Se realizó este procedimiento quirúrgico en ambos ojos. Se colocaron discos empapados en rHu-bFGF en el ojo derecho, y se colocaron discos empapados en rHu-VEGF en el ojo izquierdo. Se colocaron discos empapados en vehículo en ambos ojos. Se empujó el disco hasta su posición a la distancia deseada de los vasos del limbo. Se aplicó pomada antibiótica oftálmica al ojo para prevenir el secado y la infección. Tras siete días, las ratas se sometieron a eutanasia mediante asfixia con CO<sub>2</sub>, y se enuclearon los ojos. Se abrió el hemisferio retiniano del ojo para facilitar la fijación, y se colocó el ojo en formalina durante la noche.

**Aspectos postmortem:** Tras 24 h de fijación, se extrajo mediante disección la región corneal de interés del ojo, usando pinzas finas y una cuchilla. Se cortó el hemisferio retiniano y se extrajeron las lentes y se desecharon. Se biseccionó la cúpula corneal y se cortó la córnea superflua. Se tomaron cuidadosamente el iris, la conjuntiva y las glándulas del limbo asociadas. Se hicieron cortes finales para generar un cuadrado de 3x3 mm que contenía el disco, el limbo y la zona completa de neovascularización.

**Grabación de imágenes macroscópicas:** Se fotografiaron digitalmente las muestras corneales usando una cámara Sony CatsEye DKC5000 (A.G. Heinz, Irvine CA) montada en un microscopio estéreo Nikon SMZ-U (A.G. Heinz). Se sumergieron las córneas en agua destilada y se fotografiaron mediante transiluminación a aproximadamente 5,0 diámetros de aumento.

**Análisis de imágenes:** Se generaron puntos finales numéricos usando micrografías digitales recogidas de las preparaciones microscópicas completas de córneas tras el corte y se usaron para el análisis de imágenes en el sistema de análisis de imágenes Metamorph (Universal Imaging Corporation, West Chester PA). Se tomaron tres mediciones: la distancia de colocación del disco a partir del limbo, el número de vasos que cruzan una línea perpendicular de 2,0 mm en el punto medio de la distancia de colocación del disco, y el porcentaje de área de vasos sanguíneos de la difusión determinada mediante umbralización.

#### Formulaciones generales:

**BSA al 0,1% en vehículo de PBS:** se añadieron 0,025 g de BSA a 25,0 ml de solución salina tamponada con fosfato 1X estéril, agitada suavemente hasta que se disolvió completamente, y se filtró a 0,2 µM. Se alicuotaron muestras de 1 ml individuales en 25 viales de un uso individual y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Para los discos de rHu-bFGF, se dejó que un vial de esta disolución de BSA al 0,1% se descongelara a TA. Una vez descongelado, se añadieron 10 µl de una disolución madre 100 mM de DTT al vial de BSA de 1 ml para producir una concentración final de DTT 1 mM en BSA al 0,1%.

**Diluciones de rHu-VEGF:** Antes de la cirugía de implante del disco, se añadieron 23,8 µl del vehículo de BSA al 0,1% a 10 µg de vial liofilizado de rHu-VEGF produciendo una concentración final de 10 µM.

**rHu-bFGF: Concentración madre de 180 ng/µl:** R&D rHu- bFGF: Se añadieron 139 µl del vehículo apropiado sobre el vial liofilizado de 25 µg. Se añadieron 13,3 µl del vial madre de [180 ng/µl] y se añadieron 26,6 µl de vehículo para producir una concentración final de 3,75 µM.

**Preparación del disco de nitrocelulosa:** Se cortó la punta de una aguja de calibre 20 en ángulo recto y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de  $\approx$  0,5 mm de diámetro de una hoja de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Entonces se colocaron los discos preparados en tubos de microcentrífuga Eppendorf que contenían disoluciones de o bien BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) o bien rHu-bFGF 3,75 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejaron empapar durante 45-60 min. antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 µl de disolución.

#### Modelo de tumor

Se expanden células A431 (ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones atímicos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración posterior de compuesto mediante sonda oral (10 - 200 mpk/dosis) comienza en cualquier punto desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y generalmente continúa o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensional y se registran como función del tiempo. Se realiza un análisis estadístico inicial mediante un análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) es el control negativo.

**Ensayo de cinasa de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF) de LCK:**

El ensayo de HTRF de LCK comienza con LCK en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado gastrina. La reacción se incuba durante 90 min. Para extinguir el ensayo, se añaden reactivos de detección que detienen la reacción tanto diluyendo la enzima como quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Una vez que se añaden los reactivos de detección, se incuba el ensayo durante 30 min. para permitir el equilibrio de los reactivos de detección.

El ensayo de HTRF de LCK está compuesto por 10  $\mu$ l de compuesto en DMSO al 100%, 15  $\mu$ l de ATP y gastrina biotinilada y 15  $\mu$ l de LCK KD GST (225-509) para un volumen final de 40  $\mu$ l. La concentración final de gastrina es de 1,2  $\mu$ M. La concentración final de ATP es de 0,5  $\mu$ M (Km ap. = 0,6  $\mu$ M+/-0,1) y la concentración final de LCK es de 250 pM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl 20 mM, MnCl 5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

El ensayo se extingue y se detiene con 160  $\mu$ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón compuesto por Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween20 al 0,1%. Antes de la lectura se añade a este tampón estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) a una concentración final en el ensayo de 0,0004 mg/ml, y Ac anti-fosfotirosina europilado (Eu-anti-PY) a una concentración final de 0,025 nM.

Se lee la placa de ensayo o bien en un instrumento Discovery o bien un instrumento RubyStar. Se excita el eu-anti-PY a 320 nm y emite a 615 nm para excitar la SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a la estrecha proximidad al Eu-anti-PY debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PY libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Los compuestos mostrados a modo de ejemplo en el presente documento se han sometido a ensayo y presentan  $K_i$  de KDR en un intervalo de desde 0,6 nM hasta 3  $\mu$ M. Se proporcionan valores de actividad ilustrativos en la siguiente tabla.

Ejemplo	$K_i$ de KDR ( $\mu$ M)
1	3
1A	0,3333
3A	0,1050
3C	0,0428
3D	0,0049
3G	0,0022
3H	0,0054
5A	0,0723
5C	0,0701
7A	0,0111
8C	0,0552
8F	0,0006
8H	0,0076
10A	0,0016
11 (ej. de referencia)	0,529

Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia de combinación: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con

al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, inhibición o activación de enzima o receptor), y promover de ese modo la muerte celular o detener el crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN<sup>TM</sup> (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN<sup>TM</sup> (rituximab), ZEVALIN<sup>TM</sup> (ibritumomab tiuxetano) y LYMPHOCIDE<sup>TM</sup> (epratuzumab), que pueden usarse para tratar el linfoma de no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVEC<sup>TM</sup> que puede usarse para tratar la leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales, y BEXXAR<sup>TM</sup> (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin.

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX<sup>TM</sup> (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales como AVASTIN<sup>TM</sup> o VEGF-TRAP<sup>TM</sup>, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos) tales como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA<sup>TM</sup> (gefitinib), TARCEVA<sup>TM</sup> (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen antagonistas de Campath, IL-8, B-FGF, Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente a regiones de unión a antígeno, o antagonistas de receptor TWEAK solubles; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-receptor de eph y/o anti-efrina que se unen específicamente a regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de las familias de patentes de las mismas) y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente a regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de PDGFR cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina (BioActa, UK); M-PGA (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat (Arriva, EE.UU., documento US 58921 12); emaxanib (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); ELL-12 para CCF (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo (Alcon, EE.UU.); Acm alfa-D148 (Amgen, EE.UU.); CEP-7055 (Cephalon, EE.UU.); Acm anti-Vn (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico (ConjuChem, Canadá); angiocidina (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787 (Novartis, Suiza, documento EP 970070); ARGENT technology (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis (Trigen, RU); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236 (Pfizer, EE.UU.); ABT-567 (Abbott, EE.UU.); metastatina (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis (Tripep, Suecia); maspina (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00 (IVAX, EE.UU.); benefina (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Boreau, Dinamarca); tratamiento contra el cáncer (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis (SUGEN, EE.UU.); XL 784 (Exelixis, EE.UU.); XL 647 (Exelixis, EE.UU.); Acm, alfa5beta3 integrina, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055 (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF (Regeneron, EE.UU.); antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21 (XOMA, EE.UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (pINN) (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN) (Aventis, Francia); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292 (Telios, EE.UU.); endostatina (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161 (Attenuon, EE.UU.); angiostatina (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474 (AstraZeneca, RU); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458 (Praecis, EE.UU.); AZD 9935 (AstraZeneca, RU); AZD 2171 (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN) (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del

factor tisular (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn) (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2 (Supratek, Canadá); SDX 103 (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478 (ProlX, EE.UU.); metastatina (EntreMed, EE.UU.); troponina I (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668 (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503 (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C (Universidad de British Columbia, Canadá); CDP 791 (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN) (GlaxoSmithKline, RU); E 7820 (Eisai, Japón); CYC 381 (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941 (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno de urocinasa (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN) (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-I alfa (Xenova, RU); CEP 5214 (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622 (Bayer, Alemania); angiocidina (InKine, EE.UU.); A6 (Angstrom, EE.UU.); KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286 (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101 (ExonHit, Francia); CP 868596 (Pfizer, EE.UU.); CP 564959 (OSI, EE.UU.); CP 547632 (Pfizer, EE.UU.); 786034 (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633 (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármaco, intraocular, 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); anginex (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510 (Abbott, EE.UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248 (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518 (Abbott, EE.UU.); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); Acm, KDR (ImClone Systems, EE.UU.); Acm, alfa5 beta1 (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasa KDR (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116 (Universidad de South Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Universidad de Arizona State, EE.UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925 (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100 (Universidad de Wayne State, EE.UU.) CV 247 (Ivy Medical, RU); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); Acm, factor de crecimiento del endotelio vascular (Xenova, RU); irsogladina (INN) (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina (pINN) (Genaera, EE.UU.); RPI 4610 (Sirna, EE.UU.); tratamiento contra el cáncer (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EE.UU.); VGA 1102 (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2 (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina (National Institutes of Health, EE.UU.); vacuna, Flk-I (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); tumstatina (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) (Merck & Co, EE.UU.); ligandos Tie-2 (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

### FORMULACIONES

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de fórmula I-III en asociación con uno o más adyuvantes y/o diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados colectivamente a continuación en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento indicado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante una pulverización para inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, de manera preferible desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, de nuevo, puede determinarse usando métodos rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, o de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede

administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y luego se comprimen o se encapsulan para una administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

- 10 En el caso de la psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración en el ojo, el oído o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente de una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

- 20 Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos un 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciados de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

- 25 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se llevará a cabo usando un parche o bien de tipo reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el reservorio o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

- 30 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

- 35 La elección de grasas o aceites adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que van a usarse con mayor probabilidad en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no grasiento, que no mancha y lavable con una consistencia adecuada para evitar el escape desde tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono- o dibásicos, lineales o de cadena ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

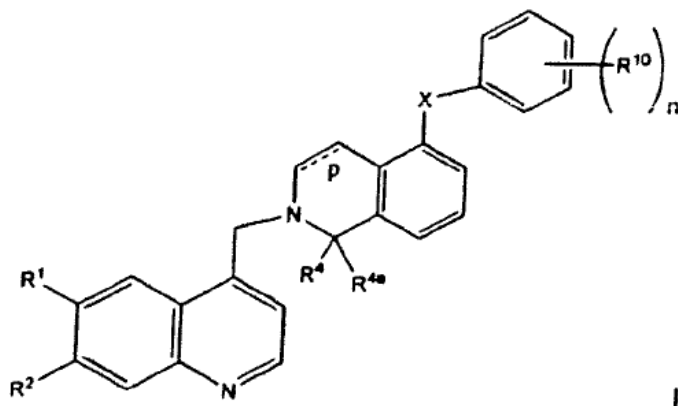
- 40 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que los principios activos están disueltos o suspendidos en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y en particular de aproximadamente el 1,5% p/p.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas suspensiones y disoluciones pueden prepararse a partir

- de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, EtOH, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).
- 5
- 10 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.
- 15
- Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol de polvo seco.
- Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.
- 20
- Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- 25
- Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos dados a conocer. Se pretende que variaciones y cambios que son evidentes para un experto en la técnica estén dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.
- 30
- A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a los diversos usos y estados.
- No se espera ningún efecto toxicológico inaceptable cuando los compuestos de la presente invención se administran según la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula II



enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, en la que

- 5  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente H o alcoxilo;  
 $R^4$  y  $R^{4a}$  son cada uno hidrógeno, o  $R^4$  y  $R^{4a}$  se combinan para formar  $=O$ ;  

p está ausente o es un enlace;  
X es  $-C(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$  o  $-NHC(=O)$ ;

10  $R^{10}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  $-NR^8R^9$  o  $-C(=O)NR^8R^9$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más  $R^{10}$ ;

15 n es 0, 1, 2 ó 3;

en el que el término “alquilo”, o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono;

el término “alquenilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a doce átomos de carbono;

20 el término “alquinilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a doce átomos de carbono;

el término “alcoxilo” indica radicales lineales o ramificados que contienen oxi que tienen cada uno partes de alquilo de uno a diez átomos de carbono;

25 el término “arilo”, solo o en combinación, indica un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada, y en el que dicho grupo “arilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alcoxilo y alquilamino  $C_{1-6}$ ;

el término “heterociclo” indica radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ , y en el que dicho grupo “heterociclo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , aralquilo  $C_{1-6}$ , oxo, alcoxilo  $C_{1-6}$ , amino y alquilamino  $C_{1-6}$ ; y

30 el término “heteroarilo” indica radicales de anillo que contienen heteroátomos insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de  $-O-O-$ ,  $-O-S-$  o  $-S-S-$ , y en el que dicho grupo “heterociclo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , aralquilo  $C_{1-6}$ , oxo, alcoxilo  $C_{1-6}$ , amino y alquilamino  $C_{1-6}$ .

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

$R^1$  y  $R^2$  son independientemente H o alcoxilo;

5  $R^{10}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,  $-NR^8R^9$  o  $-C(=O)NR^8R^9$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más  $R^{10}$ ;

10 en el que el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a seis átomos de carbono;

el término "alquenilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a seis átomos de carbono;

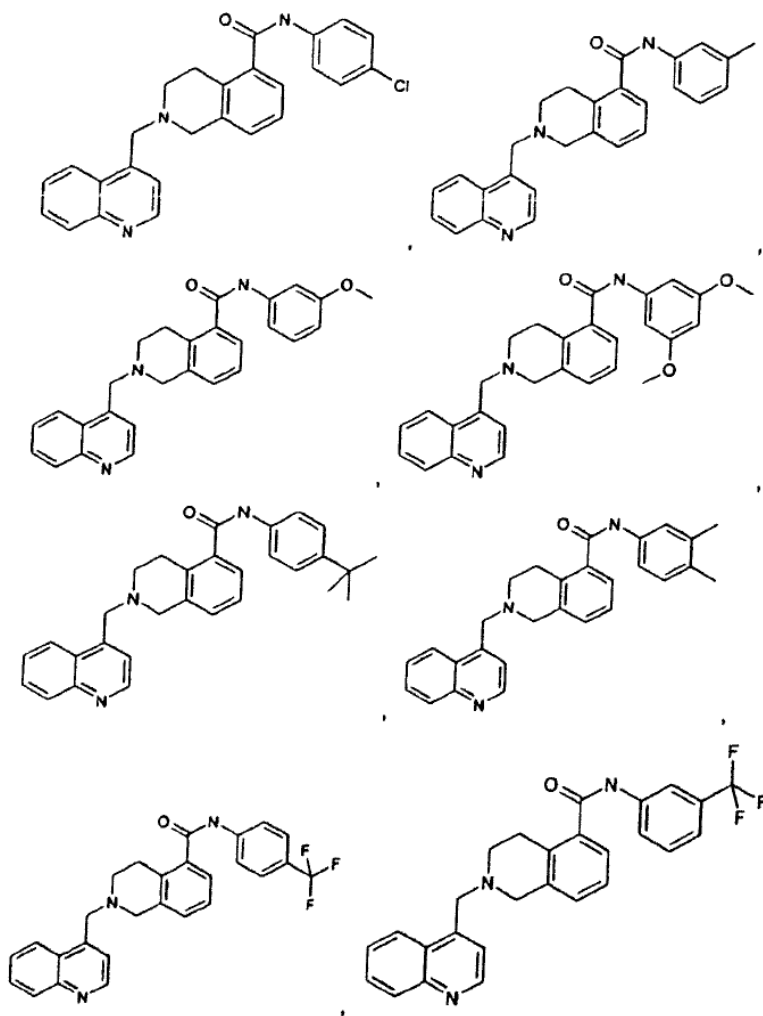
el término "alquinilo" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a seis átomos de carbono;

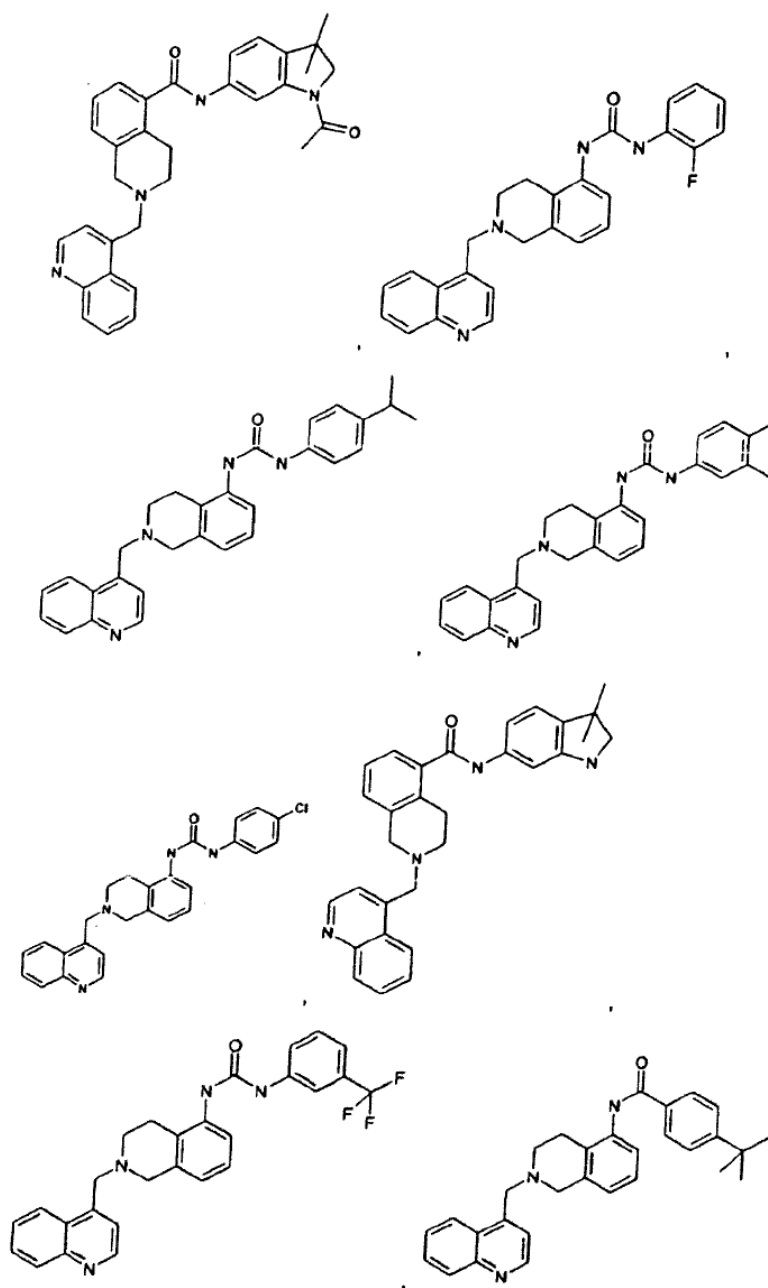
15 el término "alcoxilo" indica radicales lineales o ramificados que contienen oxi que tienen cada uno partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono;

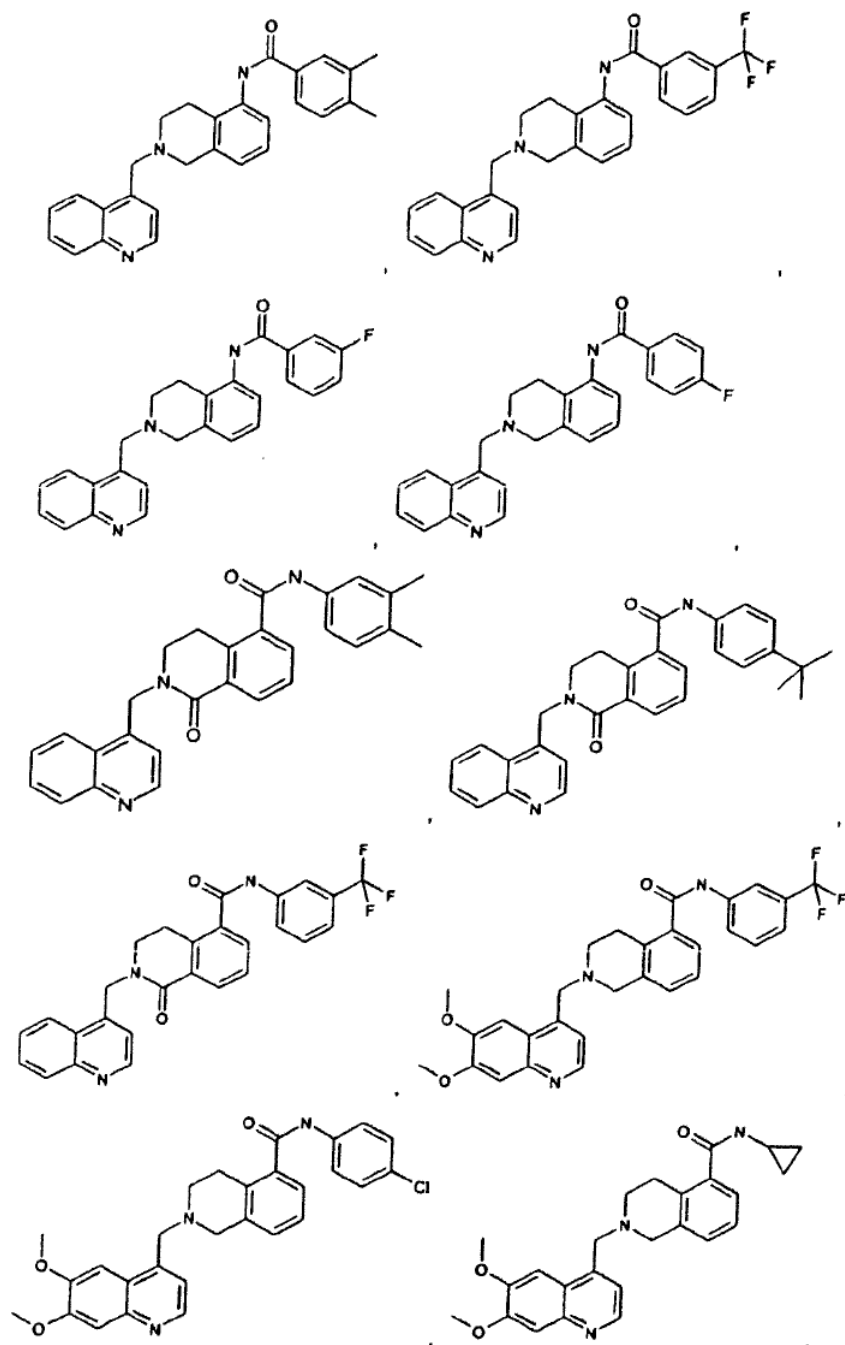
el término "arilo", solo o en combinación, indica fenilo; y

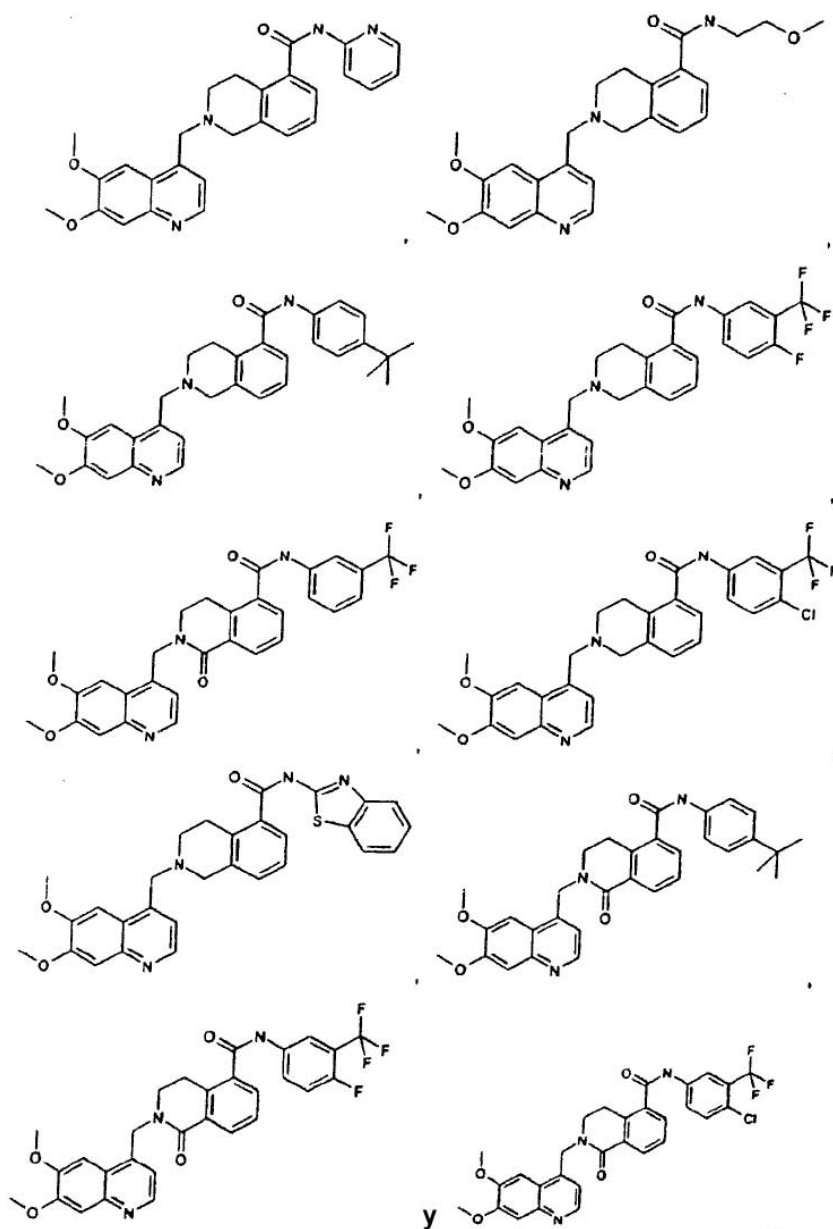
el término "cicloalquilo" indica anillos carbocíclicos  $C_3$ - $C_6$  saturados.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

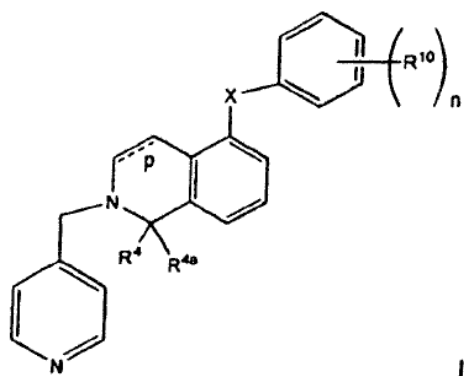








4. Compuesto que tiene la fórmula III



III

enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo, en la que

5  $R^4$  y  $R^{4a}$  son cada uno hidrógeno, o  $R^4$  y  $R^{4a}$  se combinan para formar  $=O$ ;

p está ausente o es un enlace;

X es -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH- o -NHC(=O);

5  $R^{10}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alqueno, alquino, alcoilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más R<sup>10</sup>;

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 en el que el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a doce átomos de carbono;

el término "alqueno" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a doce átomos de carbono;

15 el término "alquino" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a doce átomos de carbono;

el término "alcoilo" indica radicales lineales o ramificados que contienen oxi que tienen cada uno partes de alquilo de uno a diez átomos de carbono;

20 el término "arilo", solo o en combinación, indica un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos, en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada, y en el que dicho grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, amino, alcoilo y alquilamino C<sub>1-6</sub>;

25 el término "heterociclo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados e insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>; y

30 el término "heteroarilo" indica radicales de anillo que contienen heteroátomos insaturados, en los que los heteroátomos se seleccionan de nitrógeno, azufre y oxígeno, pero no incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-, y en el que dicho grupo "heterociclo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, oxo, alcoilo C<sub>1-6</sub>, amino y alquilamino C<sub>1-6</sub>.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

35  $R^{10}$  se selecciona independientemente en cada caso de halo, alquilo, alqueno, alquino, alcoilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más R<sup>10</sup>;

40 en el que el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos, indica radicales lineales o ramificados que tienen de uno a seis átomos de carbono;

el término "alqueno" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a seis átomos de carbono;

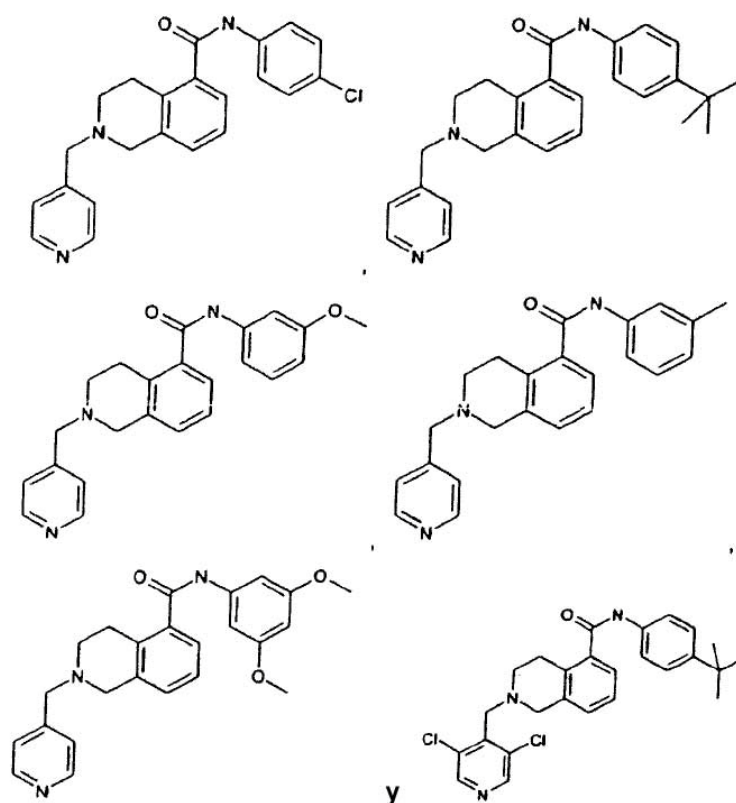
el término "alquino" indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a seis átomos de carbono;

45 el término "alcoilo" indica radicales lineales o ramificados que contienen oxi que tienen cada uno partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono;

el término "arilo", solo o en combinación, indica fenilo; y

el término "cicloalquilo" indica anillos carbocíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturados.

6. Compuesto según la reivindicación 4, seleccionado de



7. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según las reivindicaciones 1-6.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en: tratamiento del cáncer en un sujeto; tratamiento de la angiogénesis en un sujeto; tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero; reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto; reducción del tamaño de un tumor en un sujeto; tratamiento de la retinopatía diabética en un sujeto; tratamiento de la inflamación en un mamífero; inhibición de la activación de células T en un mamífero; tratamiento de la artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un mamífero; tratamiento para un trasplante de órgano, del rechazo agudo de un trasplante o heteroinjerto u homoinjerto, o para la inducción de la tolerancia a un trasplante en un mamífero; tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un mamífero; tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis de contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eccema, enfermedad de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenoso, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un mamífero.

9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la preparación de un medicamento para: tratamiento del cáncer en un sujeto; tratamiento de la angiogénesis en un sujeto; tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación en un mamífero; reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto; reducción del tamaño de un tumor en un sujeto; tratamiento de la retinopatía diabética en un sujeto; tratamiento de la inflamación en un mamífero; inhibición de la activación de células T en un mamífero; tratamiento de la artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis en un mamífero; tratamiento para un trasplante de órgano, del rechazo agudo de un trasplante o heteroinjerto u homoinjerto, o para la inducción de la tolerancia a un trasplante en un mamífero; tratamiento de lesión isquémica o por reperfusión, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un mamífero; tratamiento de la esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, hipersensibilidad de contacto, hipersensibilidad de tipo retardado, y enteropatía sensible al gluten, diabetes tipo 1, psoriasis, dermatitis de contacto, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, hipertiroidismo autoinmunitario, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria, alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, glomerulonefritis, enfermedad del suero, urticaria, enfermedades alérgicas, asma, fiebre del heno, rinitis alérgica, esclerodermia, micosis fungoide, dermatomiositis, alopecia areata, dermatitis actínica crónica, eccema, enfermedad

de Behcet, pustulosis palmoplantar, pioderma gangrenoso, síndrome de Sezary, dermatitis atópica, esclerosis sistémica, morfea o dermatitis atópica en un mamífero.

- 5 10. Compuesto para su uso según la reivindicación 8 o uso según la reivindicación 9, para el tratamiento del cáncer en un sujeto, que comprende una combinación con un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y diversos agentes.