



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 153 337**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/34 (2006.01) **A61K 31/38** (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) **C07C 275/26** (2006.01)
C07D 207/30 (2006.01) **C07D 209/08** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 207/34** (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01) **C07D 333/38** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98923601 .3**

(86) Fecha de presentación : **21.05.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0986382**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2000**

(54) Título: **Inhibidores de la quinasa raf.**

(30) Prioridad: **23.05.1997 US 863021**

(73) Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516-4175, US
ONYX PHARMACEUTICALS, Inc.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(72) Inventor/es: **Wood, Jill, E.;
Wild, Hanno;
Rogers, Daniel, H.;
Lyons, John;
Katz, Michael, E.;
Caringal, Yolanda, V.;
Dally, Robert;
Lee, Wendy;
Smith, Roger, A. y
Blum, Cheri, L.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la quinasa raf.

5 Antecedentes de la invención

El oncogén p21^{ras} es un contribuyente principal al desarrollo y la progresión de cánceres humanos sólidos y está mutado en el 30% de todos los cánceres humanos; Bolton *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 29, 165-174 (1994); Bos, Cancer Res., 49, 4682 (1989).

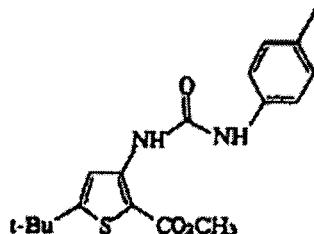
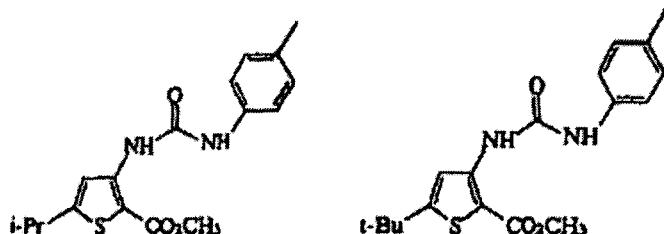
10 En su forma normal, no mutada, la proteína ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales dirigida por receptores de factores de crecimiento en casi todos los tejidos. Véase J Avruch *et al.*, TIBS (19), 279-283 (1994). Bioquímicamente, ras es una proteína de fijación de nucleótidos de guanina, y la ciclación entre una forma activada ligada a GTP y una forma en reposo ligada a GDP está controlada estrictamente por la actividad de 15 la GTPasa endógena de ras y otras proteínas reguladoras. En los mutantes ras en las células del cáncer, la actividad de la GTPasa endógena está atenuada y, por esta razón, la proteína suministra señales de crecimiento constitutivas a efectores situados aguas abajo tales como la enzima quinasa raf. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células que llevan estos mutantes, Magnuson *et al.*, Cancer Biology, 5, 247-253 (1994). Se ha demostrado que la inhibición 20 del efecto de ras activa por inhibición del camino de señalización de la quinasa raf por administración de anticuerpos desactivadores a la quinasa raf o por co-expresión de quinasa raf dominante negativa o MEK dominante negativa, el sustrato de la quinasa raf, conduce a la reversión de las células transformadas al fenotipo de crecimiento normal. Véase Daum *et al.*, TIBS 19, 474-480 (1994), y Fridman *et al.*, J. Biol. Chem., 269, 30105-30108 (1994). Kolch *et al.*, Nature, 349, 426-428 (1991), han indicado adicionalmente que la inhibición de la expresión de raf por RNA antisentido bloquea la proliferación celular en los oncogenes asociados a la membrana. Análogamente, la inhibición 25 de la quinasa raf (por oligodesoxinucleótidos antisentido) se ha correlacionado *in vitro* e *in vivo* con la inhibición del crecimiento de una diversidad de tipos de tumores humanos; Monia *et al.*, Nature Medicine, 2 (6):668-675 (1996).

El documento WO96/40673 hace referencia a derivados de fenil-urea capaces de modular la transducción de señales de tirosina para prevenir y tratar trastornos proliferativos de las células o trastornos de diferenciación celular 30 asociados con tirosina-quinasas particulares por inhibición de las actividades de tirosina-quinasa anormales.

Sumario de la invención

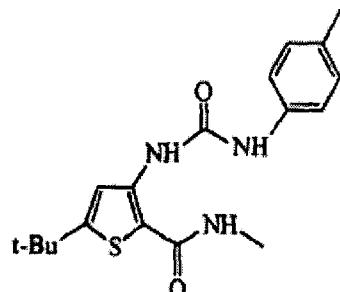
La presente invención está dirigida a compuestos y al uso de los compuestos para la preparación de un medicamento 35 para la terapia del crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf.

Los documentos de las fórmulas



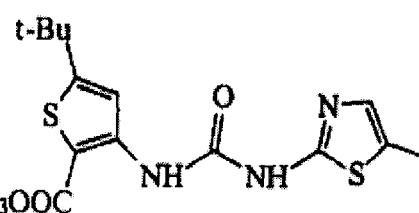
55

ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-
60 tiofeno-2-carboxílico, éster etílico

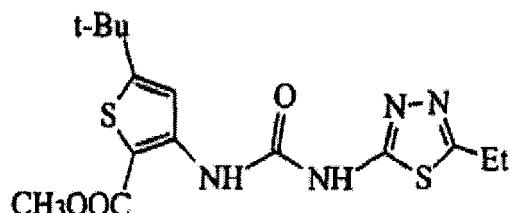


5			
10			
15	ácido 5-bromometil-3-(3-p-tolil-ureido)- tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-trifluorometil-[1,3,4]-tiadiazol-2- il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	
20			
25			
30	ácido 5-terc-butil-3-(3-thienylureido)- tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-thienyl-2-il)ureido]- tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	
35			
40			
45	ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)ureido]- tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)- ureido]-tiofeno-2-carboxílico, éster metílico	
50			
55			
60			
65	ácido 5-terc-butil-3-[3-(1H-indol-5-yl)ureido]- tiofeno-2-carboxílico, éster metílico		

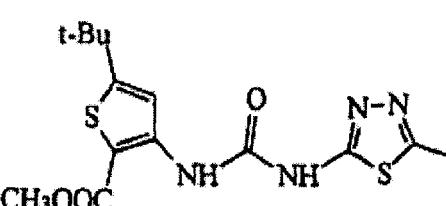
ES 2 153 337 T3



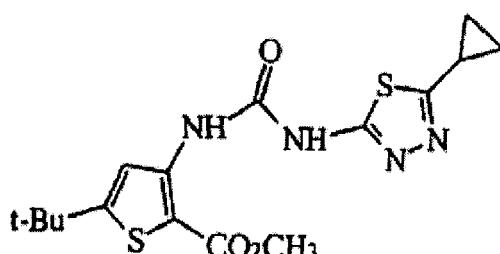
10 ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-tiazol-2-il)ureido]–
tiofeno-2-carboxílico, éster metílico



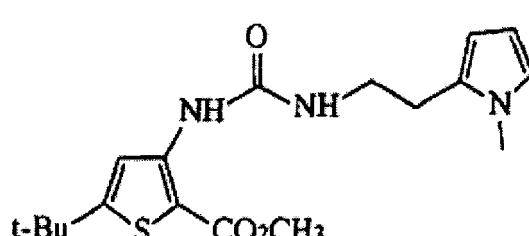
ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-etyl-[1,3,4]tiadiazol-2-il)–
ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



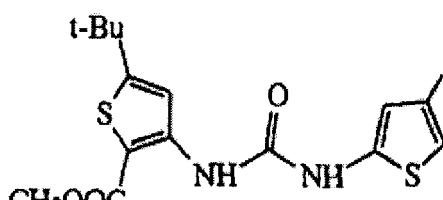
25 ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)–
ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



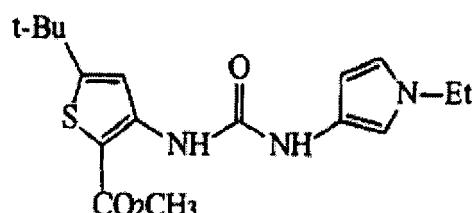
ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)–
ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



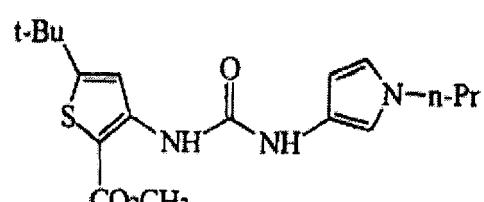
40 ácido 5-terc-butil-3-[3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-
etil]–ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



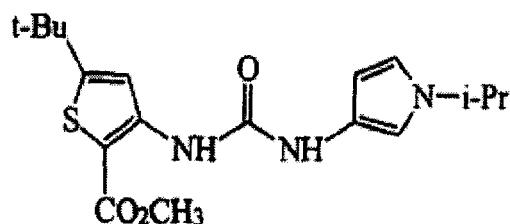
ácido 5-terc-butil-3-[3-(4-metil-tiofen-2-il)ureido]–
tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



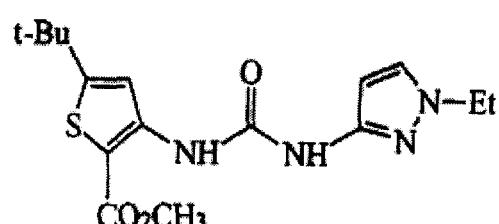
45 ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-etyl-1H-pirrol-3-il)–
ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



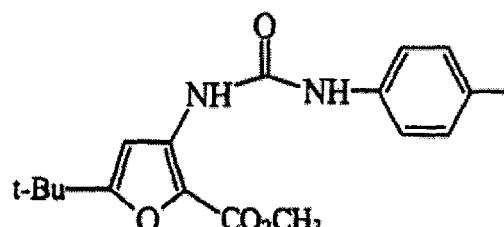
ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-propil-1H-pirrol-3-il)–
ureido]–tiofeno-2–carboxílico, éster metílico



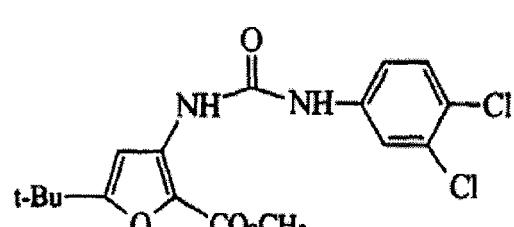
10 ácido 5-terc-butil-[3-(1-isopropil-1H-pirrol-3-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico, éster metílico



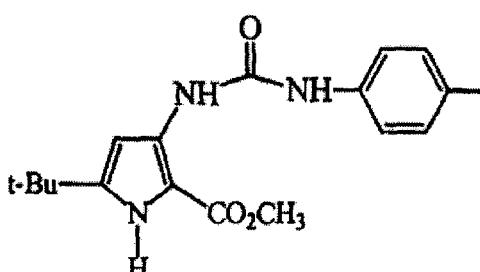
ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-ethyl-1H-pirazol-3-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico, éster metílico



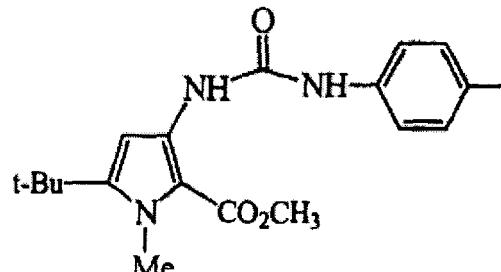
20 ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)furan-2-carboxílico, éster metílico



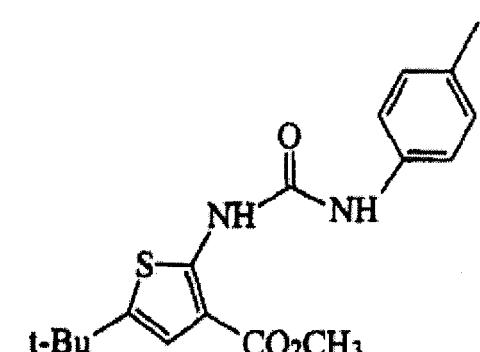
ácido 5-terc-butil-3-[3-(3,4-dicloro-fenil)ureido]furan-2-carboxílico, éster metílico



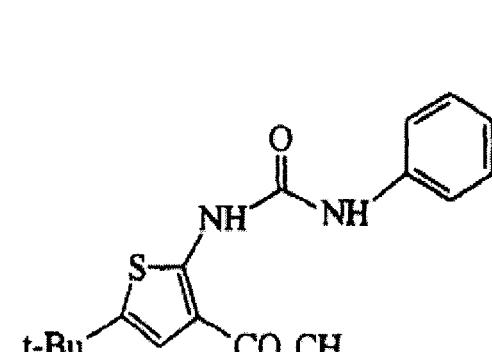
35 ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-1H-pirrol-2-carboxílico, éster metílico



45 ácido 5-terc-butyl-1-metil-3-(3-p-tolil-ureido)-1H-pirrol-2-carboxílico, éster metílico

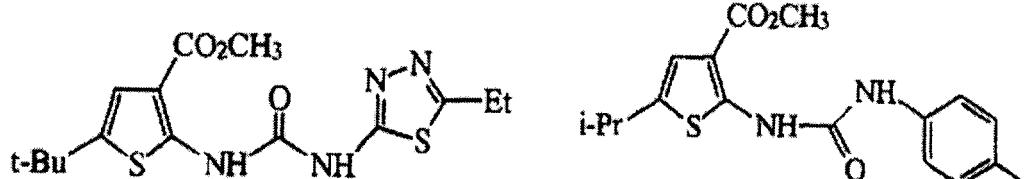


55 ácido 5-terc-butyl-2-(3-p-tolil-ureido)tiofeno-3-carboxílico, éster metílico



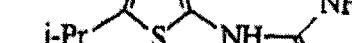
65 ácido 5-terc-butyl-2-(3-fenil-ureido)tiofeno-3-carboxílico, éster metílico

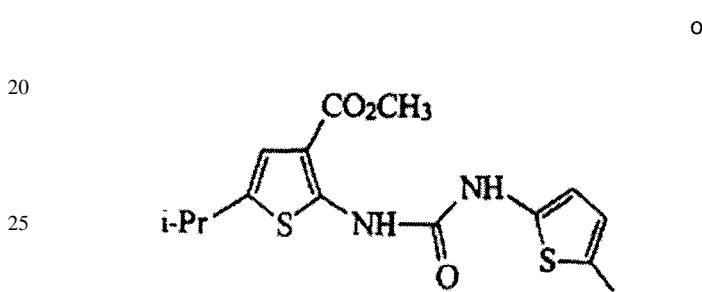
ES 2 153 337 T3



5 

10 ácido 5-terc-butil-2-(3-(5-ethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-il)-ureido)-thiopheno-3-carboxílico, éster metílico



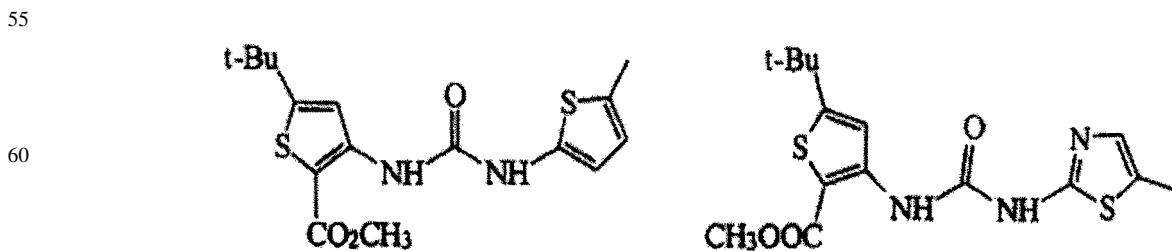
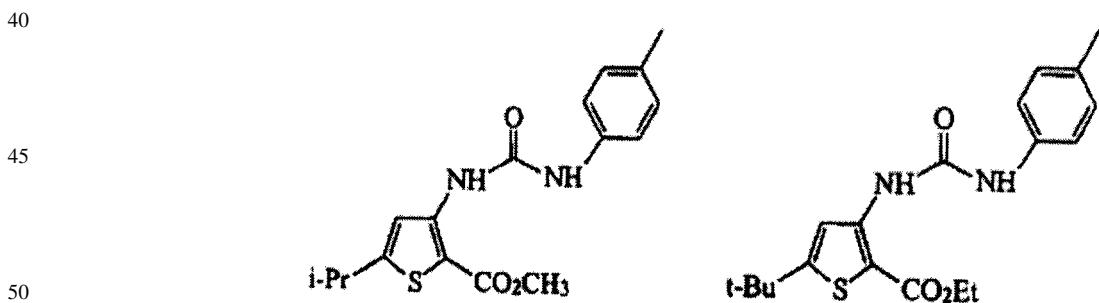


30 ácido 5-isopropil-2-[3-(5-metil-tiofen-2-il)ureido]-tiofeno-3-carboxílico, éster metílico

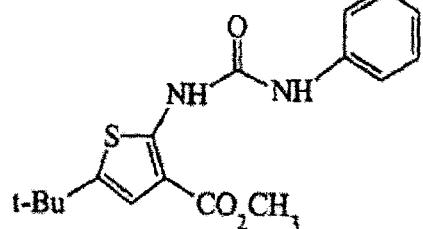
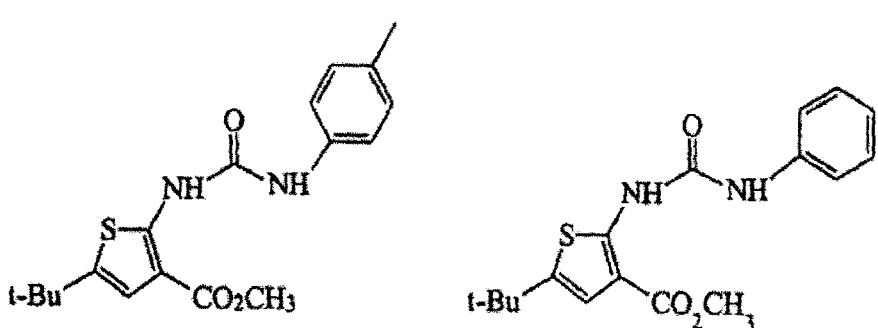
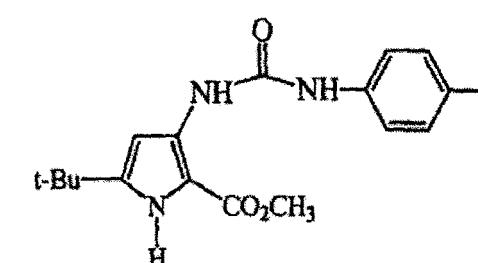
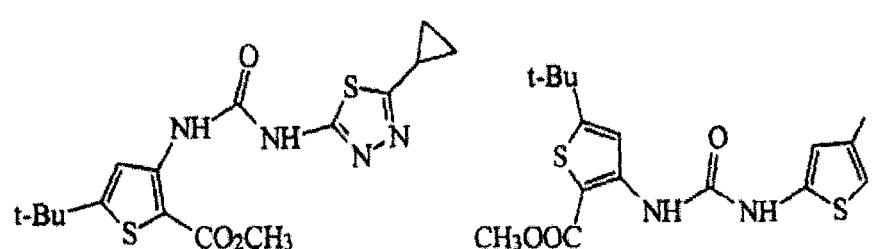
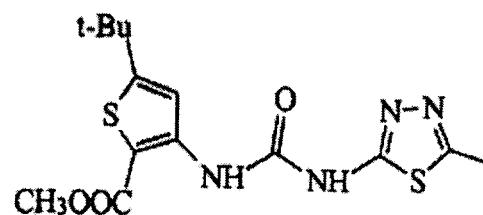
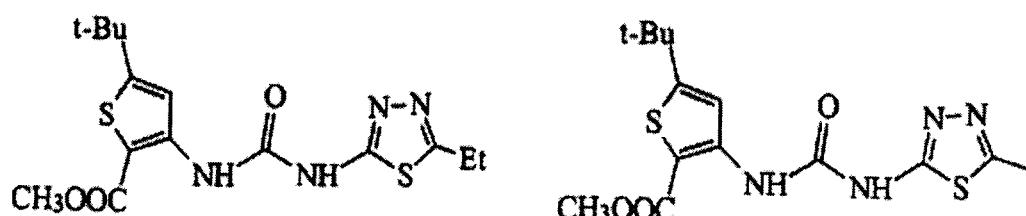
(donde Et es etilo, Pr es propilo, y Bu es butilo).

Compuestos preferidos incluyen, v.g.,

Compuestos preferidos incluyen, v.g.,

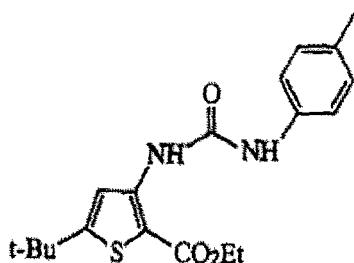


ES 2 153 337 T3

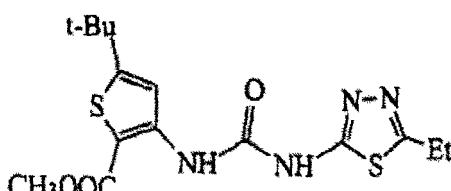


más preferiblemente,

5

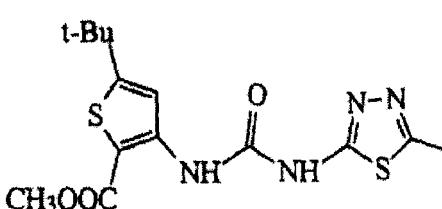


10

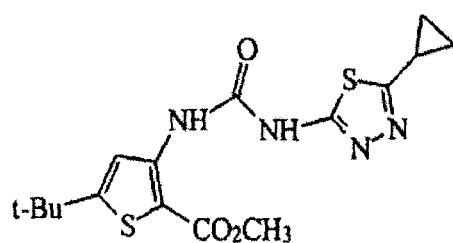


15

20



25



30

Los compuestos pueden administrarse por vías oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias. El término parenteral, tal como se utiliza en esta memoria, incluye inyecciones subcutáneas, y técnicas de inyección o infusión intravenosas, intramusculares o intraesternales. Uno o más compuestos pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, otros ingredientes activos. El método preferido de administración es la vía parenteral.

Las composiciones propuestas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglomerantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden carecer de recubrimiento o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar con ello una acción prolongada durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos se pueden preparar también en forma sólida, que se libera rápidamente.

50

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de parafina o aceite de oliva.

55

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetil-celulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátilo existente naturalmente, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación o un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo poli(esteárate de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de poli(oxietilen-sorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de poli(eten-sorbitán). Las composiciones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

ES 2 153 337 T3

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Los compuestos pueden encontrarse también en la forma de formulaciones líquidas no acuosas, v.g., suspensiones aceitosas que pueden formularse por suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete ("arachis oil"), aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete ("peanut oil"), o en un aceite mineral tal como aceite de parafina. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar presentes también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo aceite de parafina o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas existentes naturalmente, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos existentes naturalmente, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de poli(oxietilen-sorbitán). Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilen-glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y fundirá por consiguiente en el recto para liberar el fármaco. Materiales de este tipo son manteca de cacao y polietilen-glicoles.

Será apreciado por los expertos en la técnica que el método particular de administración dependerá de una diversidad de factores, todos los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran productos terapéuticos.

Los compuestos de la invención se emplean típicamente a una dosificación de 0,01 a 200 mg/kg por día, preferiblemente 200 mg/kg por vía intraperitoneal.

Se comprenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosificación para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección sometida a terapia.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la enzima quinasa raf. Dado que la enzima es un efecto aguas abajo de p21^{ras}, los presentes inhibidores son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario donde la inhibición del camino de la quinasa raf está indicada, v.g., en el tratamiento de tumores y/o del crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres sólidos humanos o animales, v.g. cánceres murinos, dado que la progresión de estos cánceres depende de la cascada de transducción de señales de la proteína ras y son por tanto sensibles al tratamiento por interrupción de la cascada, es decir, por inhibición de la quinasa raf.

La actividad de un compuesto dado para inhibir la quinasa raf puede emplearse rutinariamente, v.g., de acuerdo con los procedimientos descritos en esta memoria.

En un ensayo de quinasas *in vitro* de este tipo, se incuba raf con MEK en Tris-HCl 20 mM, de pH 8,2, que contiene 2-mercaptoetanol 2 mM y NaCl 100 mM. Se mezclan 20 microlitros de esta solución de proteína con 5 µl de agua o compuestos diluidos con agua procedente de soluciones stock 10 mM de los compuestos disueltos en DMSO. La reacción de la quinasa se inicia por adición de 25 µl de [γ -³³P]ATP (1000-3000 dpm/pmol) en Tris-HCl 80 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM, DTT 1,6 mM, MgCl₂ 16 mM. Las mezclas de reacción se incuban a 32°C, usualmente durante 22 minutos y se ensaya la incorporación de ³³P en la proteína recogiendo la mezcla de reacción sobre esterillas de fosfocelulosa, separando por lavado los recuentos libres con ácido fosfórico al 1% y cuantificando la fosforilación por recuento de centelleo de líquido. Para selección de alta capacidad, se utilizan ATP 10 µM y MEK 0,4 µM. En algunos experimentos, la reacción de la quinasa se interrumpe por adición de una cantidad igual de tampón de muestra Laemml. Las muestras se hierven durante 3 minutos y las proteínas se resuelven por electroforesis en geles Laemml al 7,5%. Se fijan los geles, secan y se exponen a una placa de producción de imágenes (Fuji). La fosforilación se analiza utilizando un Sistema Analizador de Bio-Imágenes Fujix. La fosforilación por la proteína-quinasa C (0,05 mU; Boehringer Mannheim) de la histona H1 se ensaya de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

ES 2 153 337 T3

Para el ensayo de crecimiento *in vitro*, se obtienen fibroblastos NIH3T3 sin transformar o fibroblastos transformados que expresan de manera estable su v-H-ras, v-Raf o v-fos (Onyx). Las líneas de fibroblastos se mantienen en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco rico en glucosa que contiene 10% de suero bovino fetal y glutamina 200 mM.

- 5 Se obtienen líneas de células de carcinoma de colon humano, DLD-1, Colo 205 y HCT116 de la ATCC (Rockville, MD) y se mantienen en RPMI con suero bovino fetal al 10% y glutamina 200 mM. El medio de cultivo de células y los aditivos se obtienen de Gibco/BRL (Gaithersburg, MD) excepto para el suero bovino fetal (JRH Biosciences, Lenexa, KS). En algunos experimentos, se siembran 3×10^3 células en placas de 96 pocillos y se dejan crecer durante una noche a 37°C en una incubadora con 5% CO₂. La proliferación se determina dejando que las células incorporen ³H-timidina durante las últimas 18 horas de cultivo, recogiendo las células sobre esterillas de fibra de vidrio y midiendo la incorporación de ³H-timidina por recuento de centelleo de líquido.

10 Estos ensayos establecen que los compuestos de la fórmula I son activos para inhibir la actividad de la quinasa raf y para inhibir el crecimiento de células oncocénicas.

- 15 Un ensayo *in vivo* del efecto inhibidor de los compuestos sobre los tumores (v.g., cánceres sólidos) mediados por la quinasa raf puede realizarse como sigue:

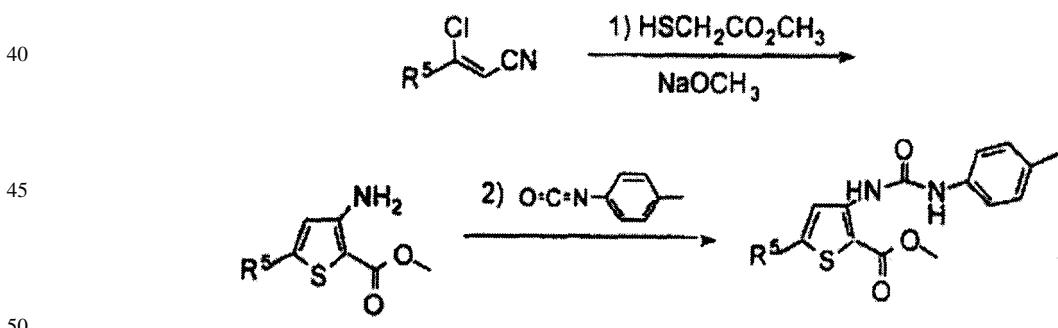
20 Se inyectan ratones CD1 nu/nu (de 6 a 8 semanas) por vía subcutánea en el flanco a razón de 1×10^6 células con la línea de células de adenocarcinoma de colon humano. Los ratones se dosifican por vía intraperitoneal a 50, 100 y 200 mg/kg comenzando el día 10, cuando el tamaño del tumor está comprendido entre 50 y 100 mg. Los animales se dosifican durante diez días consecutivos una sola vez al día; el tamaño del tumor se monitorizó con calíbres dos veces por semana hasta el día 35.

25 El efecto inhibidor de los compuestos sobre la quinasa raf y por tanto sobre los tumores (v.g., cánceres sólidos) mediados por la quinasa raf puede demostrarse adicionalmente *in vivo* de acuerdo con la técnica de Monia *et al.*, Nature Medicine, 2(6): 668-675 (1996).

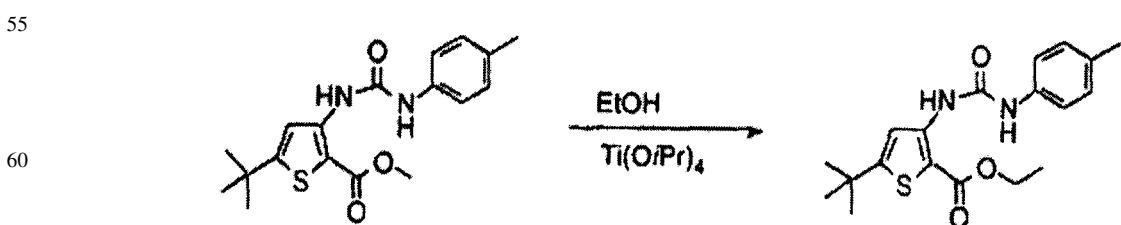
30 De acuerdo con ello, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (v.g., de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon), trastornos mieloídes (v.g., leucemia mieloide) o adenomas (v.g. adenoma veloso de colon).

35 Los compuestos de las fórmulas 1-31 pueden producirse a partir de compuestos conocidos (o de materiales de partida que, a su vez, pueden producirse a partir de compuestos conocidos), p.ej., por los métodos preparativos generales que se muestran a continuación:

Método A

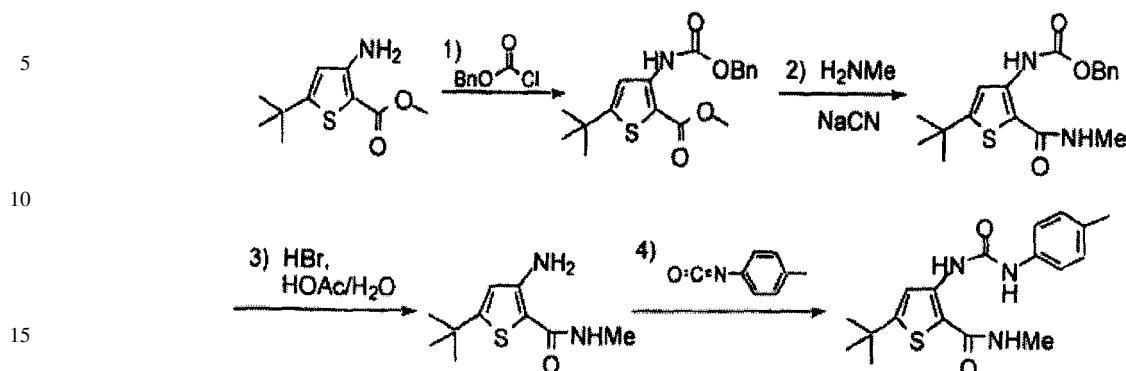


Método B

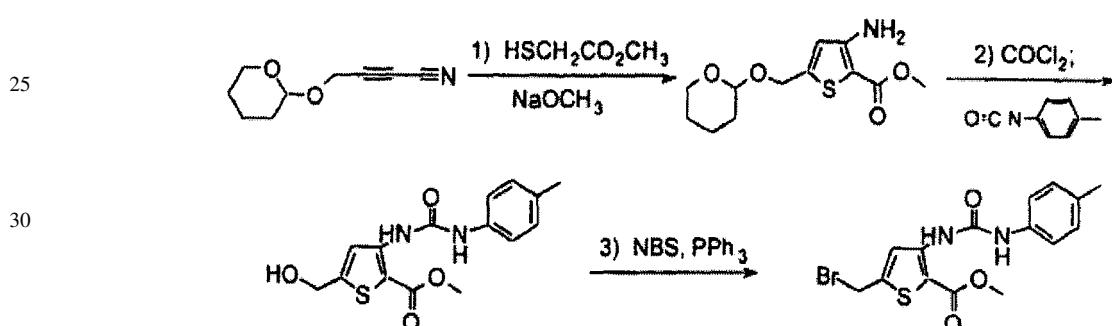


ES 2 153 337 T3

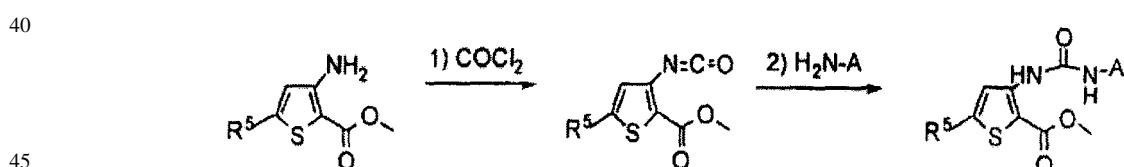
Método C



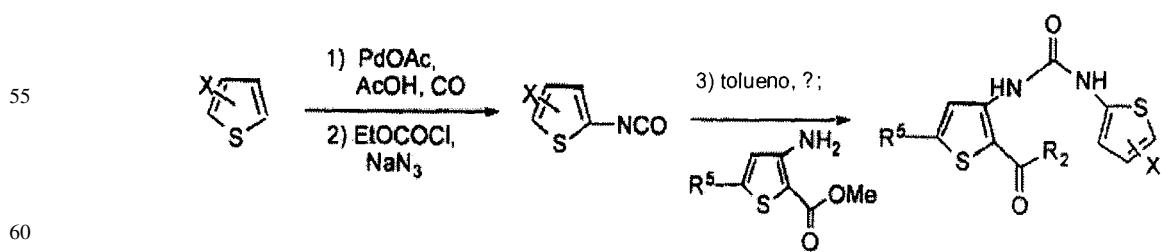
Método D



Método E

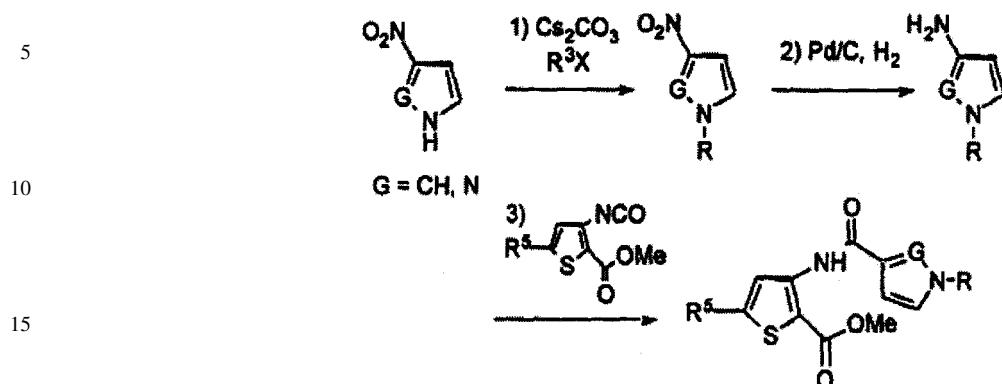


Método F

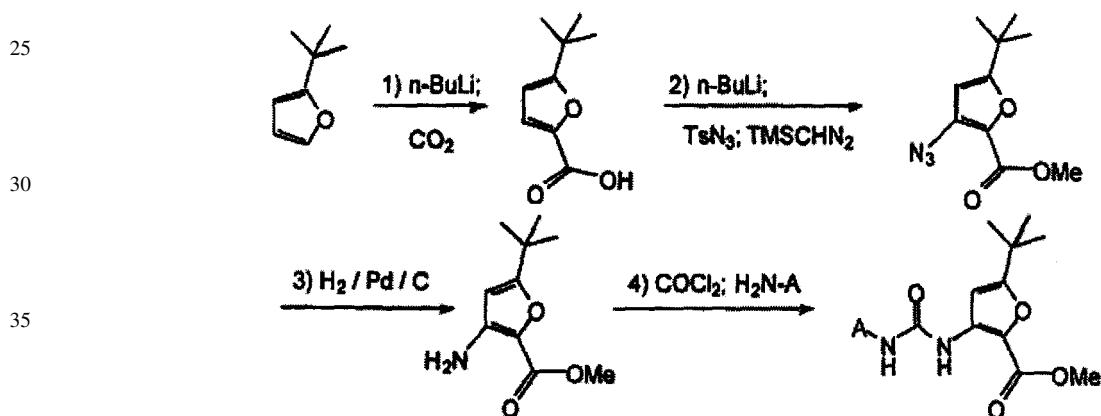


ES 2 153 337 T3

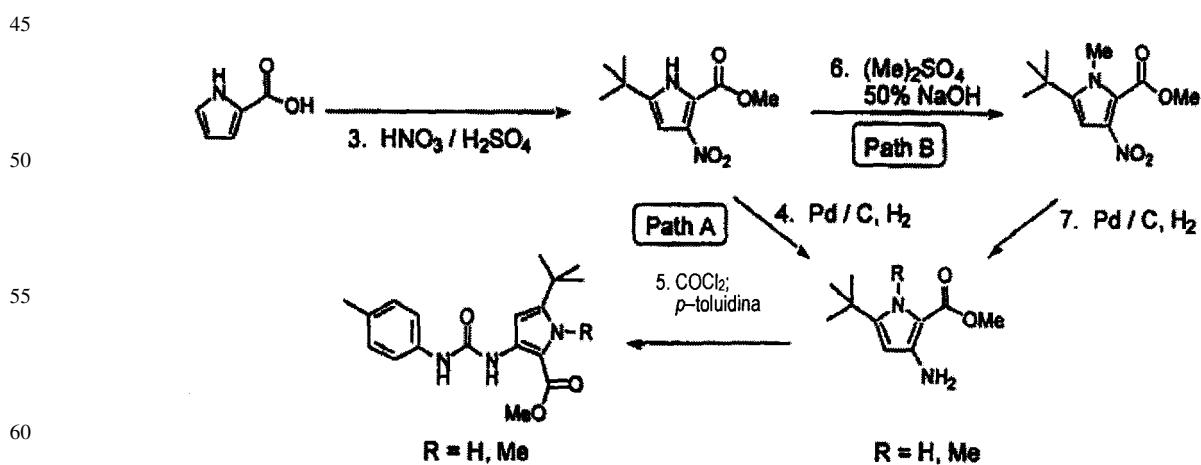
Método G



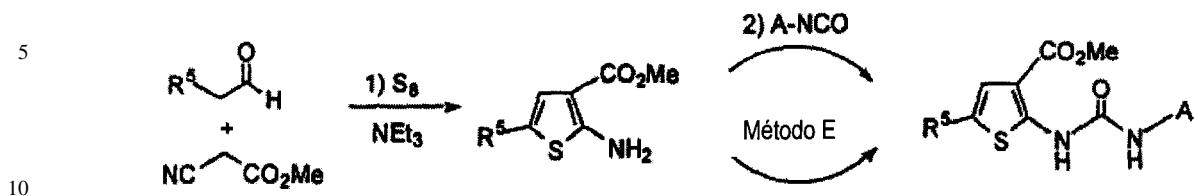
Método H



Método I



Método J



Abreviaturas utilizadas

15 Ac, acetilo; Ar, arilo; Boc, t-butoxicarbonilo; Bn, bencilo; Cbz, carbobenciloxi; DCC, diciclohexilcarbo-diimida; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMF, N,N-dimetilformamida; Et, etilo; EtOAc, acetato de etilo; LRMS, espectrometría de masas de baja resolución; Me, metilo; NMM, N-metil-morfolina; Ph, fenilo; Pr, propilo; pyr., piridina; TLC, cromatografía en capa fina; TFA, ácido trifluoroacético; TMS, trimetilsililo; Ts, p-toluenosulfonilo.

20 Sin mayor detalle, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción que antecede, emplear la presente invención en su máxima extensión. Las realizaciones específicas preferidas siguientes deben, por tanto, considerarse como meramente ilustrativas y no limitantes del resto de la descripción en modo alguno, cualquiera que sea.

25 En lo anterior y en los ejemplos que siguen, todas las temperaturas se expresan sin corregir en grados Celsius, y, a no ser que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes se expresan en volumen.

La descripción completa de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas anteriormente y en lo sucesivo, se incorporan en la presente memoria por referencia.

30 Ejemplos

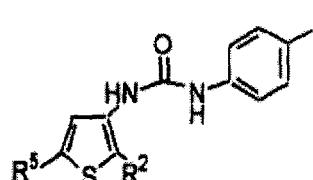
Parte experimental

35 La cromatografía súbita se realizó utilizando gel de sílice 60 (230-400 mallas) de EM Science. Los datos espectrales de masas se obtuvieron en un espectrómetro Krato-MS 80RFA utilizando la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB) a no ser que se indique otra cosa. Los puntos de fusión se realizaron en un aparato Uni-Melt Thomas-Hoover y no están corregidos.

40

TABLA 1

3-Ureido-tiofenos



55

Ejemplo #	R ⁵	R ²	Método	pf °C o LRMS
1	i-Pr	COOMe	A	93-95
2	t-Bu	COOMe	A	124-126
3	t-Bu	COOEt	B	(M+H) ⁺ = 361
4	t-Bu	CONHMe	C	230-231
5	CH ₂ Br	COOMe	D	157-158

TABLA 2
Sustitución heteroarilo para A

5

10

15

20

25

30

35

40

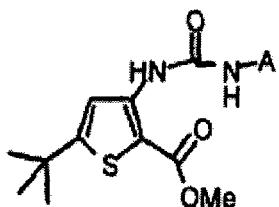
45

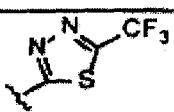
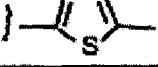
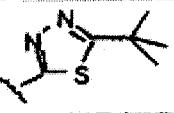
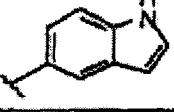
50

55

60

65



Ejemplo #	A	Método	pf °C o LRMS
6		E	(M+H) ⁺ = 409
7		F	(M+H) ⁺ = 339
8		F	(M+H) ⁺ = 353
9		E	186-188
10		E	(M+H) ⁺ = 397
11		E	(M+H) ⁺ = 372
12		E	215-216

ES 2 153 337 T3

13		E	168-170
14		E	229-231
15		E	(M+H) ⁺ = 381
16		E	(M+H) ⁺ = 364
17		F	(M+H) ⁺ = 353
18		G	(M+H) ⁺ = 350
19		G	(M+H) ⁺ = 364
20		G	(M+H) ⁺ = 364
21		G	(M+H) ⁺ = 351

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

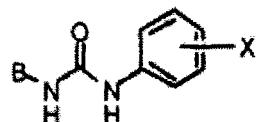
65

ES 2 153 337 T3

TABLA 3
Sustitución furilo o pirrol para B

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

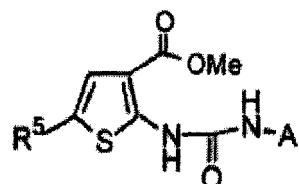
65

Ejemplo #	B	X	Método	LRMS
22		4-Me	H	$(M+H)^+ = 331$
23		3,4-diCl	H	$M^+ = 384$ EI
24		4-Me	I	$(M+H)^+ = 330$
25		4-Me	I	$M^+ = 343$

TABLA 4
2-Ureido-tiofenos

5

10



15

20

25

30

Ejemplo #	R ⁵	A	Método	pf °C
26	t-Bu	4-Me-Ph	J	109-111
27	t-Bu	Ph	J	80-82
28	t-Bu		J	206-208
29	iPr	4-Me-Ph	J	49-51
30	iPr		J	70-73

35

Los compuestos siguientes se han sintetizado de acuerdo con los métodos generales indicados anteriormente:

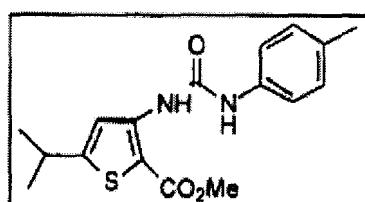
Método A

40

Síntesis del éster metílico del ácido 5-isopropil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 1)

45

50



Paso 1

55

60

A una suspensión de metóxido de sodio (14 g) en metanol (1 l) se añadió tioglicolato de metilo (22,3 ml). La solución se agitó 5 min, se añadió luego 3-cloro-4-metil-2-pentenonitrilo (32,4 g) [Hackler, R.E. et al. J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1575; Hartmann, H.; Liebscher, J. Synthesis 1984, 275; Gupton, J.T. et al. Synthetic Comm. 1982, 12, 34] en metanol (200 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 90 min. Despues de enfriar a 20°C, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita utilizando mezclas hexano/acetato de etilo para dar 8,0 g (16%) del amino-tiofeno deseado.

65

ES 2 153 337 T3

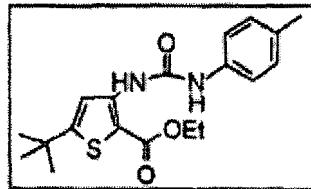
Paso 2

- Una solución de 3-amino-5-isopropil-2-metil-éster-tiofeno (233 mg) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo. Se añadió una solución de p-metilfenil-isocianato (150 μ l) en tolueno (5 ml) por medio de una bomba de jeringuilla 5 durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a 20°C y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita utilizando mezclas hexano/diclorometano para dar 265 mg (68%) del Ejemplo 1 como una espuma. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).
- 10 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 2) de acuerdo con este procedimiento utilizando 3-cloro-4,4-dimetil-2-pentenonitrilo en lugar del 3-cloro-4-pentil-2-pentenonitrilo.

15 Método B

Síntesis del éster etílico del ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 3)

20



25

30

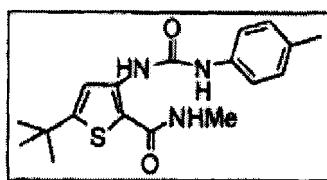
Una solución de isopropóxido de titanio (1 ml), 3-(4-metil-fenil-urea)-5-terc-butil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,44 mmol), y etanol (10 ml) se calentó a [sic] durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno y purificó por cromatografía súbita (acetato de etilo/hexano). La concentración a vacío proporcionó 119 mg (23%) del Ejemplo 3. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,28 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H), 1,29 (m, 12H).

35

Método C

Síntesis de la metilamida del ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 4)

45



50

Paso 1

Una solución de 3-amino-5-t-butiltiofeno-2-carboxilato de metilo (20,0 g, 93,9 mmol), cloroformiato de bencilo (80,4 ml, 563 mmol), carbonato de sodio (1,10 g, 9,93 mmol), tolueno (400 ml) y agua (50 ml) se mantuvo a reflujo 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el aceite resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el éster bencilcarbamato correspondiente con rendimiento bruto cuantitativo.

60

Paso 2

El éster carbamato (13,6 g, 39,2 mmol) se disolvió en metilamina saturada/metanol (200 ml) en un recipiente provisto de tapón roscado. Se suspendió en la solución cianuro de sodio (0,98 g, 20 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó a 50°C durante 8 h. La solución se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo. 65 La capa de acetato de etilo se lavó luego con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía súbita con acetato de etilo/hexano proporcionando 2,76 g (20%) del carbamato de N-metil-amida.

ES 2 153 337 T3

Paso 3

El carbamato (2,76 g, 8 mmol) se disolvió luego en 100 ml de ácido bromídrico 48%/ácido acético 1:1 y se calentó a 30°C durante 24 h. La solución ácida se enfrió y se alcalinizó a pH 4 con bicarbonato de sodio saturado. Se añadió 5 metil-amina (4 ml, 2 M) en tetrahidrofurano antes de extracción con cloruro de metileno. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 922,5 mg (54%) de la N-metil-amida-amina.

Paso 4

10 Una solución de la amina (600 mg, 2,83 mmol), p-tolil-isocianato (356,4 μ l, 2,83 mmol) y 2 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 18 h. Se eliminó el disolvente a vacío y el sólido resultante se purificó por cromatografía súbita con acetato de etilo/cloruro de metileno proporcionando 417 mg (44%) del Ejemplo 4. 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,29 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,11 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 5,59 (bs, 1H); 2,91 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); pf 202-204°C.
15

Método D

20 Síntesis del éster metílico del ácido 5-bromometil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 5)



30

Paso 1

35 A un matraz seco de 3 bocas que contenía metanol anhidro (10 ml) enfriado con un baño de hielo-agua se añadieron esferas de sodio (116 mg, 5,06 mmol). Después que se hubieron disuelto completamente las esferas de sodio, se añadió tioglicolato de metilo (537 mg, 5,06 mmol). Después de aprox. 5 min, se añadió a la mezcla una solución de 4-(2-tetrahidropiranoxi)-2-butil-nitrilo bruto (0,76 g, 4,60 mmol) [Murray, R.; Zweifel, G., Synthesis, 1980, 150] en metanol (10 ml). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h.
40 La mezcla se concentró y el concentrado se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por Chromatotron (placa de 4 mm, hexano-EtOAc, 9:1) para proporcionar el aminotiofeno (593 mg, 48%) como un aceite anaranjado. 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ 6,57 (s, 1H); 5,00 (br s, 2H); 4,79-4,72 (m, 1H); 4,62 (s, 2H); 3,90-3,80 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,58-3,53 (m, 1H); 1,90-1,52 (m, 6H); GC-MS 271 [M]⁺.

Paso 2

La amina del paso 1 se convirtió en el éster metílico del ácido 5-hidroximetil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico siguiendo el método E utilizando toluidina en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol. H-NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,86 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,71 (t, J = 5,0 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); MS (FAB-LSIMS) 321,2 [M+H]⁺; pf 166-168°C.

Paso 3

55 A una solución de éster metílico del ácido 5-hidroximetil-3-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (25 mg, 0,078 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (28 mg, 0,156 mmol), y trifenilfosfina (41 mg, 0,156 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se mantuvo esta temperatura durante una hora. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió metanol (0,5 ml) para destruir el exceso de reactivo. Después de 10 min, se añadió Et₂O (55 ml) y la mezcla se lavó con agua (10 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por Chromatotron (placa de 2 mm, 2% EtOAc en hexano) para proporcionar el Ejemplo 5 (12,5 mg, 42%) como un sólido blanco. 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,59 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,28 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,17 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,70 (bs, 1H); 4,59 (s, 2H); 3,82 (s, OCH₃); 2,34 (s, 3H); MS (FAB-LSIMS) 382, 384 [M+H]⁺; p.f. 157-158°C.

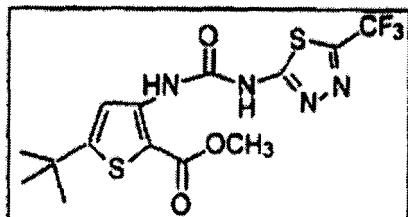
65

ES 2 153 337 T3

Método E

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 6)

5



10

15

Paso 1

20 A una solución de fosgeno al 20% en tolueno (37,8 ml, 73,0 mmol) en diclorometano (90 ml) a -15°C se añadió lentamente una solución de piridina (5,9 ml, 73,0 mmol) y 3-amino-5-terc-butil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (10,39 g, 48,7 mmol) en diclorometano (60 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta 20°C durante 18 horas. El Iodo resultante se concentró a vacío hasta sequedad y se resuspendió en etil-éter, después de lo cual se filtró con presión de argón a través de una frita de vidrio. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo de isocianato se diluyó hasta 0,2 M en tolueno.

25

Paso 2

30 Una solución de 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol (84,5 mg, 500 mmol) en 2 ml de la solución toluénica del paso 1 (400 μ mol) se agitó durante 18 h y se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía súbita con acetato de etilo/hexano proporcionando 144,3 mg (88%) del Ejemplo 6 como una espuma. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12,5 (bs, 1H); 10,3 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,4 (s, 9H). FAB-MS [M+H]⁺ 409.

35

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 9) de acuerdo con este procedimiento utilizando N-metil-3-amino-pirazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

40 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 10) de acuerdo con este procedimiento utilizando 2-amino-5-t-butil-1,3,4-tiadiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

45 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1H-indol-5-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 11) de acuerdo con este procedimiento utilizando 5-amino-indol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

50

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 12) de acuerdo con este procedimiento utilizando 2-amino-5-metil-tiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

55

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-etyl-[1,3,4]tiadiazol-2-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 13) de acuerdo con este procedimiento, utilizando 2-amino-5-etyl-1,3,4-tiadiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

60 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 14) de acuerdo con este procedimiento utilizando 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 15) de acuerdo con este procedimiento utilizando 2-amino-5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

65 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-etyl]ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 16) de acuerdo con este procedimiento, utilizando 2-(2-aminoetyl)-1-metil-pirrol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

65

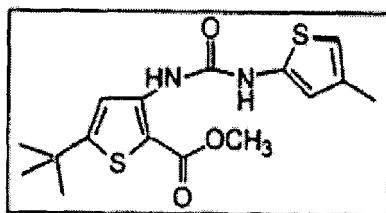
ES 2 153 337 T3

Método F

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(4-metil-tiofen-2-il)ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17)

5

10



15

Paso 1

Una solución de 3-metiltiofeno (5 ml, 51,75 mmol) y persulfato de sodio (18,48 g, 77,6 mmol) y acetato de paladio (5,81 g, 25,9 mmol) en ácido acético (500 ml) se calentó a refluro. Se borboteó una corriente lenta de monóxido de carbono a través de la solución durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadió celita y la solución se filtró y se pasó luego a través de un taco de gel de sílice, después de lo cual se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo en hidróxido de potasio 2 N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y el pH se redujo hasta cero con HCl (conc.). El producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado y se concentró a vacío para dar 1,86 g (25%) de una mezcla de ácido 3-metil-2-tiofeno-carboxílico y ácido 4-metil-2-tiofeno-carboxílico.

25

Paso 2

Una solución de ácido 3-metil-2-tiofeno-carboxílico y ácido 4-metil-2-tiofeno-carboxílico (1,11 g, 7,81 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,38 mmol) en acetona (75 ml) se enfrió a -15°C y se añadió lentamente cloroformiato de etilo (1,12 ml, 11,72 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió azida de sodio (863 mg, 13,28 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se diluyó luego con diclorometano y se lavó con cloruro de sodio semi-saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía súbita con hexano/acetato de etilo para dar 213 mg (70%) de la mezcla de azido-ésteres.

35

Paso 3

El azido-éster (120 mg, 718 μmol) se disolvió en tolueno (3 ml) y se calentó a 100°C durante 5 h, después de lo cual se enfrió a 20°C. Se añadió 3-amino-5-terc-butil-2-tiofeno-carboxilato de metilo (106 mg, 500 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 20°C y se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía súbita con hexano/acetato de etilo y se purificó luego por HPLC en fase normal con diclorometano, proporcionando 82,1 mg (46%) del Ejemplo 17 y 18 mg (10%) de derivado de 3-metiltiofeno.

45

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-(3-tiofen-2-il-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 7) de acuerdo con este procedimiento, pasos 2 y 3, utilizando ácido 2-tiofeno-carboxílico en lugar del ácido 3-metil-2-tiofeno-carboxílico.

50

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(5-metil-tiofen-2-il-ureido)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 8) de acuerdo con este procedimiento, pasos 2 y 3, utilizando ácido 5-metil-2-tiofeno-carboxílico en lugar del ácido 3-metil-2-tiofeno-carboxílico.

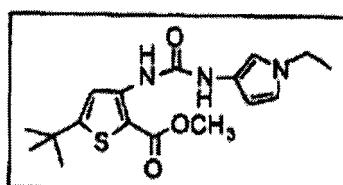
55

Método G

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-etil-1H-pirrol-3-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 18)

60

65



ES 2 153 337 T3

Paso 1

Una solución de 3-nitropirrol (446 mg, 4,16 mmol), carbonato de cesio (1,63 g, 4,99 mmol), yodoetano (998 μ l, 12,48 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 2,5 horas a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, 5 se lavó con ácido clorhídrico 1N (3x), se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía súbita con diclorometano al 100%, proporcionando 480 mg (82%) como un aceite.

Paso 2

10 A una solución del producto del paso 1 (480 mg, 3,43 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (30 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a la presión atmosférica durante 18 h a 20°C, y se filtró luego. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando 342 mg (91%) como un aceite.

Paso 3

15 Una solución del producto del paso 2 (342 mg, 3,11 mmol) y 5-t-butil-3-isocianotiofeno-2-carboxilato de metilo (0,2 M en tolueno, 3 ml) se agitó durante 20 h a 20°C. Se eliminó el disolvente a vacío y el material bruto se purificó por cromatografía súbita con acetato de etilo/hexano, proporcionando 136 mg (65%) del Ejemplo 18 como una espuma. 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,7 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 1,3 (s, 9H). FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 350.

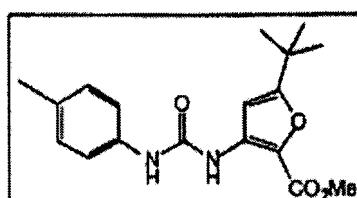
Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-propil-1H-pirrol-3-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 19) de acuerdo con este procedimiento utilizando bromuro de alilo en lugar de yodoetano.

25 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-isopropil-1H-pirrol-3-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 20) de acuerdo con este procedimiento utilizando 2-bromopropano en lugar de yodoetano.

30 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-ureido]-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 21) de acuerdo con este procedimiento utilizando 3-nitropirazol en lugar de 3-nitropirrol.

Método H

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-furan-2-carboxílico (Ejemplo 22)



Paso 1

45 Se añade n-butil-litio (25 ml, 40 mmol) 1,6 M en solución hexánica, 1,1 equiv) gota a gota a una solución de 4,5 g de 2-t-butifurano (36 mmol) en 60 ml de THF seco a -78°C bajo N_2 . Después de 30 min, se reemplaza el baño de refrigeración con un baño de hielo y la mezcla se agita a 0°C durante 1 h. Se borbotea CO_2 seco, generado a partir de hielo seco y secado en una torre de Na_2SO_4 anhidro, a través de la mezcla de reacción durante 20 min a -78°C y luego a 0°C. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 1M hasta pH 1, y se extrae luego con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (NaSO_4) y se concentra para dar 4,2 g de ácido 2-terc-butil-5-furanoico como un sólido amarillo pálido (69%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 11,0 (br s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,11 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 1,29 (s, 9H).

Paso 2

60 Una solución de 2,0 g del ácido furanoico (11,9 mmol) en 30 ml de THF seco se enfriá a -78°C bajo N_2 antes de la adición gota a gota de 15,6 ml de n-butil-litio (25 mmol, 1,6 M en solución hexánica, 2,1 equiv). Después de 30 min, se añaden gota a gota 2,3 g de TsN_3 (11,9 mmol, 1,1 equiv) en 3 ml de THF seco (lavado de 3 ml), por medio de una cánula. La solución amarilla se deja calentar hasta 0°C durante 2 h, se añaden luego 6 g de acetato de potasio (60 mmol, 5 equiv) y la suspensión se agita rápidamente a la temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se diluye con éter y se extrae con agua. La fase acuosa se acidifica a pH 1 con HCl 1M, y se extrae luego concienzudamente con acetato de etilo. La fase orgánica se lava ulteriormente con salmuera, se seca sobre NaSO_4 y se concentra. Se añade una solución en hexano de TMSCHN_2 (45 ml, 90 mmol, 2,0 M) al aceite rojo en 150 ml de éter y 20 ml de metanol. Despues de 30 min, se concentra la mezcla, y se somete a cromatografía súbita (acetato de etilo al 10% en hexano) para dar 1,72 g de un aceite incoloro. El análisis del producto por ^1H NMR indica una mezcla ~ 2:3 del compuesto

ES 2 153 337 T3

del título y éster metílico del ácido 5-t-butil-2-furanoico, que se eluyen juntos. La mezcla se utiliza sin purificación ulterior. FTIR (película) cm^{-1} 2965 (s), 2118 (s), 1723 (s); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

Paso 3

Una botella Parr que contiene 1,72 g de la mezcla obtenida a partir de la reacción anterior y 0,5 g de Pd (al 10% sobre carbono) en 30 ml de Cellosolve se lleva a vacío sucesivamente y se purga con H_2 gaseoso 3 veces. La mezcla de reacción se agita luego mediante sacudidas en una atmósfera de H_2 [40 psi (2,81 kg/cm²)] durante 1 h, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de celita. La solución concentrada se somete a cromatografía súbita (acetato de etilo al 20% en hexano) para dar 0,59 g de la amina (25% de rendimiento total) como un sólido cristalino, y 0,73 g del éster metílico recuperado (34%). FTIR (película) cm^{-1} 3330-2950 (s, br), 2850 (m), 1680 (s), 1637 (s), 1537 (s), 1346 (s), 1131 (s); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,76 (s, 1H); 4,24 (br s, 2H), 1,29 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 178,7, 168,1, 160,5, 144,9 (br), 124,1, 98,3, 50,5, 32,8, 28,3.

Paso 4

Se añade rápidamente fosgeno (1,3 ml, 2,5 mmol, solución 1,93 M en tolueno, 10 equiv) a una solución de 50 mg del producto del paso 3 (0,25 mmol) en 1,0 ml de piridina seca y 5 ml de tolueno seco a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de 30 min, se concentra a vacío la suspensión anaranjada, se carga luego sucesivamente con 1 ml de tolueno seco y se evapora (2 veces). Finalmente, se añaden 3 ml de tolueno antes de la adición de 100 mg de toluidina (0,93 mmol, 3,7 equiv). La mezcla anaranjada se agita durante una noche, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 1M, y salmuera, se seca luego (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía súbita para dar 80 mg del Ejemplo 22 (96%) como un aceite amarillo pálido. FTIR (película) cm^{-1} 3400-3200 (m, br), 2966 (s), 1676 (s), 1622 (s), 1536 (s), 1306 (s), 1097 (m); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,68 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,02 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168,2, 160,5, 152,5, 137,7, 134,8, 134,0, 129,5, 126,0, 121,4, 100,1, 51,0, 33,0, 28,3, 20,6.

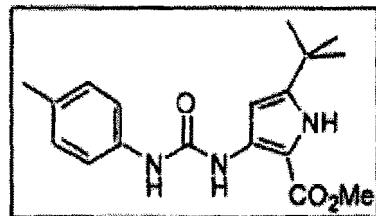
Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-[3-(3,4-dicloro-fenil)-ureido]-furan-2-carboxílico (Ejemplo 23) de acuerdo con este procedimiento, utilizando amino-3,4-diclorobenceno en lugar de toluidina.

30

Método I

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-3-(3-p-tolil-ureido)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 24)

35



Paso 1

Se añade clorotrimetilsilano (17,9 ml, 141 mmol, 2,5 equiv) en una sola porción a una solución de ácido pirrol-2-carboxílico (6,28 g, 56,5 mmol) en metanol seco (100 ml) bajo N_2 a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se concentra la mezcla de reacción a vacío, se disuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar 4,62 g de pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido semicristalino de color tostado (65%), que se utilizó sin purificación ulterior. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,3 (br s, 1H), 6,96 (br m, 1H), 6,92 (br m, 1H), 6,29 (br q, 1H), 3,86 (s, 3H).

Paso 2

Se añade cloruro de aluminio (0,710 g, 5,33 mmol, 2,2 equiv) en una sola porción a una solución de pirrol-2-carboxilato de metilo (0,30 g, 2,42 mmol) en dicloroetano seco (12 ml) bajo N_2 a la temperatura ambiente. A continuación, se añade 2-cloro-2-metilpropano (0,26 ml, 2,42 mmol, 1,0 equiv) en una sola porción por medio de una jeringuilla. Después de 2 h, la solución anaranjada se extingue por vertido lento en una solución saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión blanca resultante se extrae con dietil-éter (2 x). Las capas orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentran a vacío para dar 0,40 g de 5-t-butylpirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. La cromatografía súbita (40% hexano en diclorometano) da 0,36 g del material deseado como un sólido amorfo blanco (81%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,82 (br s, 1H), 6,81 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 6,00 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

ES 2 153 337 T3

Paso 3

Se añade ácido nítrico fumante (0,57 ml, 13,6 mmol, 1,5 equiv) en una sola porción por medio de una jeringuilla a una mezcla heterogénea de 5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,65 g, 9,10 mmol) en ácido sulfúrico concentrado

- 5 (19 ml) bajo N₂ a la temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vierte sobre agua con hielo y se neutraliza lentamente a pH 7 con carbonato de sodio sólido, se extrae con dietil-éter (2 x), se seca (Na₂SO₄), y se concentra a vacío. El residuo se somete a cromatografía súbita (30% hexano en diclorometano) para dar 0,44 g del producto deseado, además de 0,27 g de producto bis-nitrulado que tiene mayor movilidad. La repetición de la 10 cromatografía de las fracciones mixtas proporciona 0,22 g adicionales de 5-t-butil-3-nitropirrol-2-carboxilato de metilo (32% de rendimiento total). Mono-nitrulado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,22 (br s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 3,93 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). Bis-nitrulado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,17 (br s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Camino A

15 Paso 4

Una botella de hidrogenación Parr provista de un tubo de cultivo de vidrio desechable de 16 x 100 mm se carga con 5-t-butil-3-nitropirrol-2-carboxilato de metilo (14 mg, 0,062 mmol) en metanol seco (1 ml) y Pd (10% sobre carbono, 3 mg). La mezcla de reacción se lleva a vacío y se purga con H₂ gaseoso 3 veces sucesivamente. La mezcla de reacción 20 se agita luego mediante sacudidas en atmósfera de H₂ [35 psi (2,46 kg/cm²)] durante 1 h, se diluye con diclorometano y se filtra a través de celita. El filtrado se concentra a vacío para dar 3-amino-5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo brillante (100%, rendimiento bruto). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,89 (br s, 2H), 5,52 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

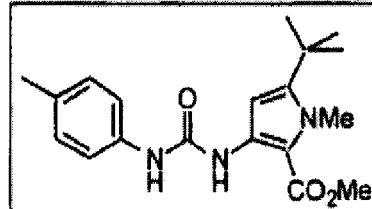
25 Paso 5

Se añade fosgeno (0,32 ml, 0,62 mmol, solución 1,93 M en tolueno, 10 equiv) rápidamente a una solución de 3-amino-5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo (12,2 mg, 0,062 mmol) y piridina seca (247 ml, 3,06 mmol, 49,4 equiv) en tolueno seco (1 ml). Después de 30 min, la suspensión anaranjada se concentra a vacío, se carga luego sucesivamente 30 con 1 ml de tolueno seco y se evapora (2 x). Finalmente, se añade tolueno (2 ml) antes de la adición de p-toluidina (10 mg, 0,094 mmol). La mezcla se calienta a [sic] durante 3 h antes de concentrarla a vacío. El residuo se purifica por TLC preparativa (2 placas, 0,25 mm de espesor, 20 x 20 cm, metanol al 2% en diclorometano). La banda más activa en UV se aísla y el producto se extrae con 5% de metanol en diclorometano para dar 16,4 mg del Ejemplo 24 como un sólido amarillo pálido (80%).

35 FT-IR (pellet de KBr) cm⁻¹ 3341 (s), 2947 (m), 1676 (s), 1583 (s), 1548 (s), 1456 (s), 1279 (s), 1208 (s), 1094 (s); MS (ES) = 330.1 (m+1); ¹H NMR (MeOD, CDCl₃) d 8,45 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,95 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); ¹³C NMR (MeOD, CDCl₃) d 161,89, 153,51, 147,62, 136,15, 132,17, 128,90, 119,58, 105,92, 97,36, 50,00, 31,45, 28,99, 19,65.

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-1-metil-3-(3-t-tolil-ureido)-1H-pirrol-2-carboxílico (Ejemplo 25)

50



55

60 Camino B

Paso 6

65 Se añade hidróxido de sodio (0,21 g, 2,65 mmol, 50% acuoso, 6 equiv) a una solución fría (0 a -10°C) de 5-t-butil-3-nitropirrol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,44 mmol), bromuro de benciltributíl-amonio (158 mg, 0,44 mmol, 1 equiv), y sulfato de dimetilo (46 ml, 0,49 mmol, 1,1 equiv) en diclorometano (1 ml). Después de 5 min, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se agita durante 4 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con

ES 2 153 337 T3

diclorometano, se lava con agua (1 x), acetato de amonio al 10% (2 x), se seca (Na_2SO_4), y se concentra a vacío para dar un aceite amarillo brillante. El residuo se purifica por cromatografía súbita (30% hexano en diclorometano) para dar 61 mg de 5-t-butil-1-metil-3-nitropirrol-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo pálido que solidifica al dejarlo en reposo (62%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,47 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

5

Paso 7

El nitrocompuesto se reduce de una manera similar a la indicada para 3-amino-5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo para obtener 59 mg de 3-amino-1-metil-5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo como un aceite (100%, rendimiento bruto). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,48 (s, 1H), 4,34 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162,24, 148,95, 142,27, 107,39, 95,73, 50,55, 50,04, 34,73, 31,92, 29,67.

Paso 5

15 Se añade rápidamente fosgeno (1,45 ml, 2,80 mmol, solución 1,93 M en tolueno, 10 equiv) a una solución de 3-amino-1-metil-5-t-butilpirrol-2-carboxilato de metilo (59 mg, 0,280 mmol) en piridina seca (1 ml) y tolueno seco (2 ml). Se añade tolueno seco adicional (3 ml) para favorecer la agitación de la mezcla heterogénea. Al cabo de 30 min, la suspensión anaranjada se concentra a vacío, se carga luego sucesivamente con tolueno seco (1 ml) y se evapora (2 x). Finalmente, se añade tolueno (3 ml) antes de la adición de p-toluidina (111 mg, 1,04 mmol, 3,7 equiv). La mezcla homogénea resultante se agita durante una noche, se diluye con diclorometano y se lava con HCl 1M. La capa acuosa se extrae luego concienzudamente por retroceso con diclorometano (2 x), y las fases orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4), se concentran a vacío, y se purifican por cromatografía súbita (10% AE [sic] 25% acetato de etilo en hexano) para dar 66 mg del Ejemplo 25 como un sólido amarillo pálido (69%). FT-IR (pellet de KBr) cm^{-1} 2364 (s), 2335 (s),

25

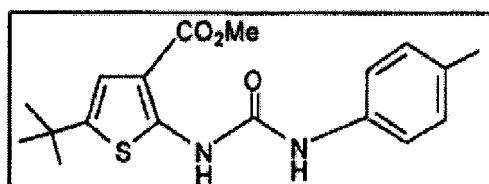
1659 (m), 1579 (m), 1542 (m), 1354 (w), 1232 (w); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,81 (br s, 1H), 7,26 (ap d, 3H (2H + 1 NH), J = 8,4 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,80 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161,95, 153,01, 148,59, 135,34, 133,97, 133,78, 129,54, 122,02, 108,82, 98,76, 50,38, 35,03, 32,12, 31,37, 29,76.

35

Método J

Síntesis del éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo 26)

40



50

Paso 1

Se añadió trietil-amina (3,04 ml, 21,8 mmol) a una solución de cianoacetato de metilo (4,00 g, 40,4 mmol), azufre (1,29 g, 40,4 mmol) y DMF (20 ml) a la temperatura ambiente. Se añadió 3,3-dimetil-butiraldehído (5,08 g, 40,4 mmol) y se agitó durante 1 h antes de verterla en agua (200 ml). Se separaron los sólidos por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato se filtró a través de un taco de gel de sílice y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía súbita proporcionó 4,19 g (49%) de 2-amino-5-t-butiltiofeno-3-carboxilato de metilo.

Paso 2

60 Se condensó luego el 2-amino-5-t-butiltiofeno-3-carboxilato de metilo con p-tolil-isocianato en las condiciones descritas en el Método A, paso 2, para producir 29 mg del Ejemplo 26 (18%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,37 (s, 1H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,82 (s, 1H); 6,75 (bs, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); p.f. 109-111°C.

65

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-(3-fenil-ureido)-tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo 27) de acuerdo con este método utilizando fenil-isocianato en lugar del p-tolil-isocianato.

ES 2 153 337 T3

Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-terc-butil-2-(3-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-ureido)-tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo 28) de acuerdo con este método, paso 1, y a continuación el Método E utilizando 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

5 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-isopropil-2-(3-p-tolil-ureido)-tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo 29) de acuerdo con este método, paso 1, utilizando 3-metil-butiraldehído en lugar de 3,3-dimetil-butiraldehído seguido por el Método E utilizando toluidina en lugar del 2-amino-5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol.

10 Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-isopropil-2-[3-(5-metil-tiofen-2-il)-ureido]-tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo 30) de acuerdo con este método, paso 1, utilizando 3-metil-butiraldehído en lugar de 3,3-dimetil-butiraldehído seguido por el método F, pasos 2 y 3, utilizando ácido 5-metil-2-tiofeno-carboxílico en lugar del ácido 3-metil-2-tiofeno-carboxílico.

15 Los ejemplos que anteceden pueden repetirse con éxito similar empleando las sustancias reaccionantes descritas genérica o específicamente y/o las condiciones operativas de esta invención en lugar de las utilizadas en los ejemplos que anteceden.

20 A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede averiguar fácilmente las características esenciales de esta invención, y puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

25

30

35

40

45

50

55

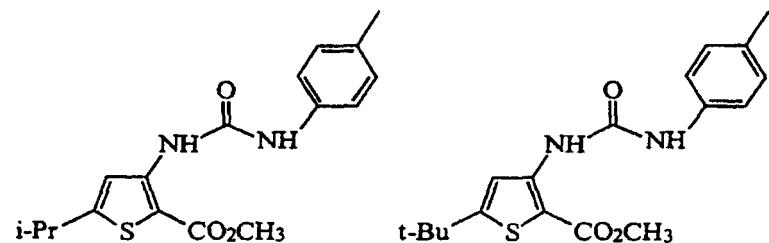
60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de las fórmulas:

5



10

15

20

25

30

35

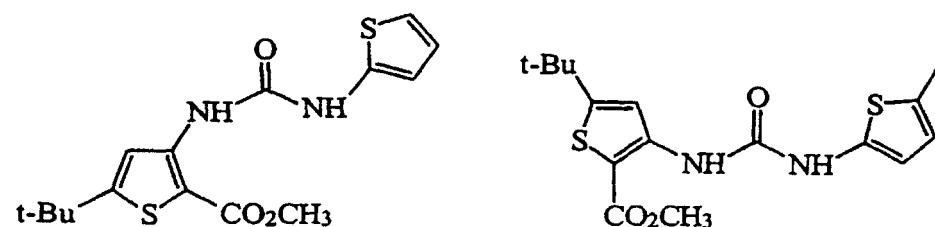
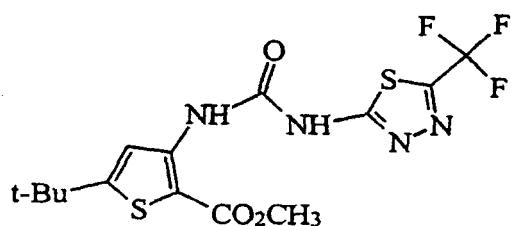
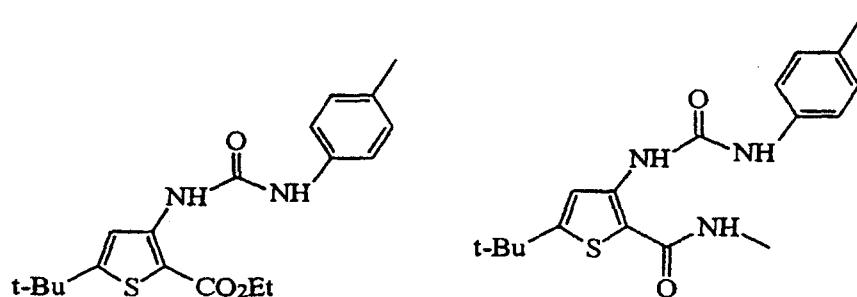
40

45

50

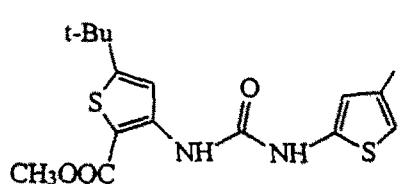
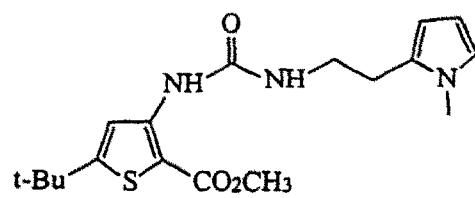
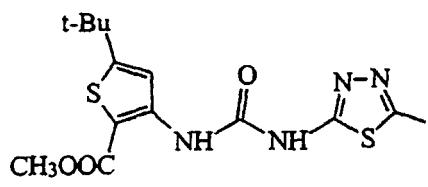
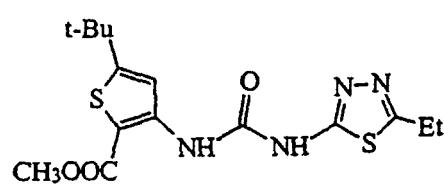
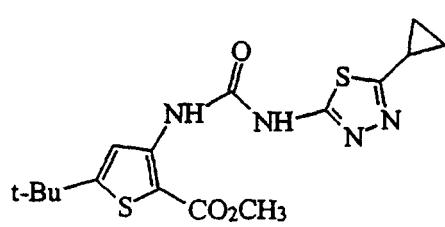
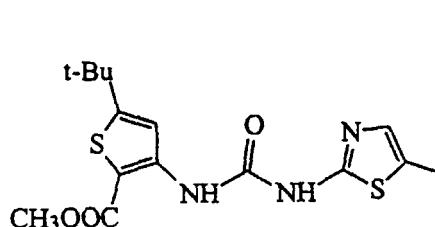
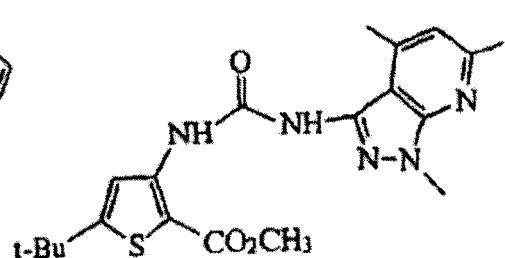
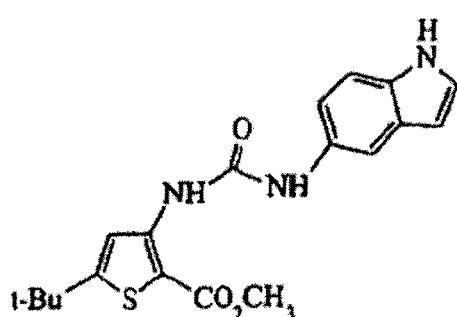
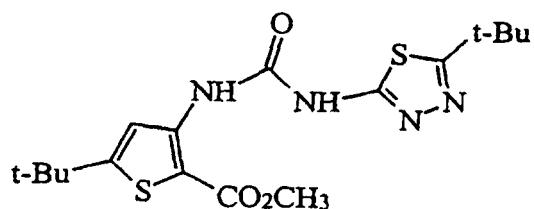
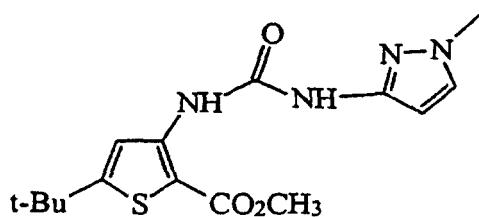
55

60

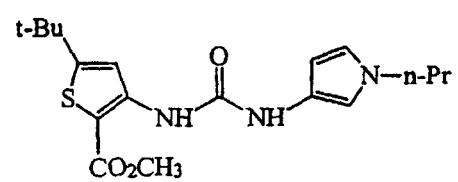
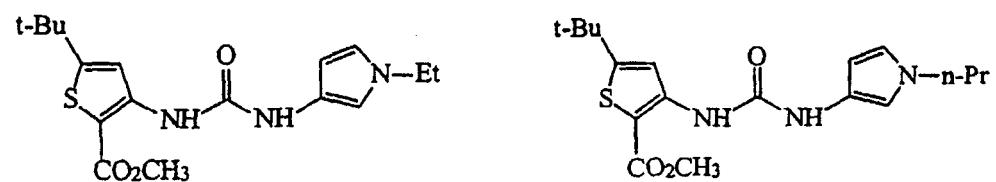


65

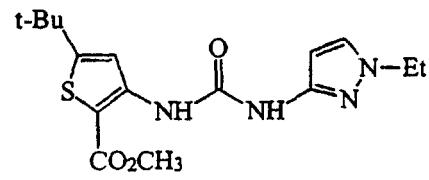
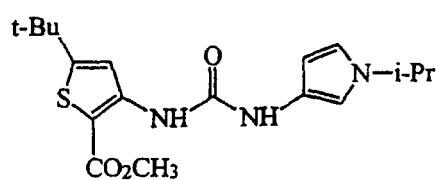
ES 2 153 337 T3



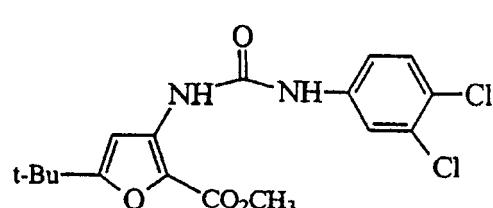
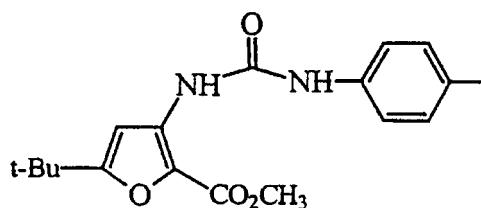
ES 2 153 337 T3



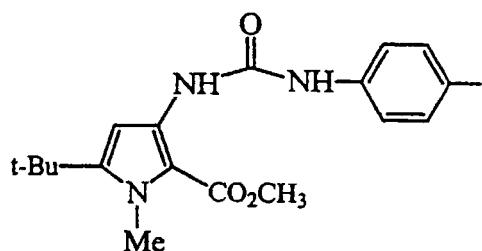
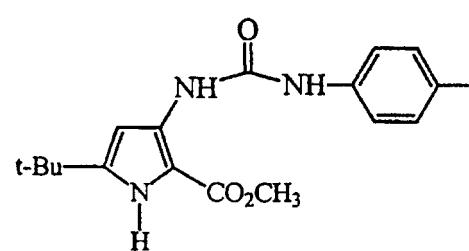
10



15

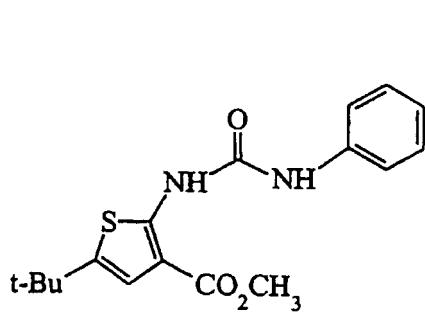
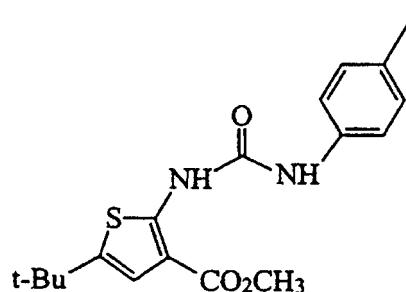


30



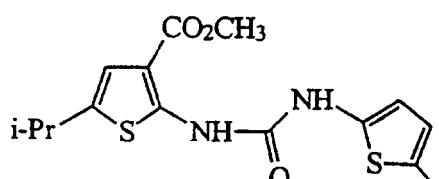
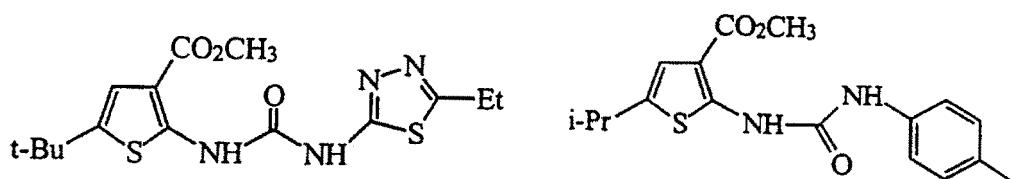
40

45



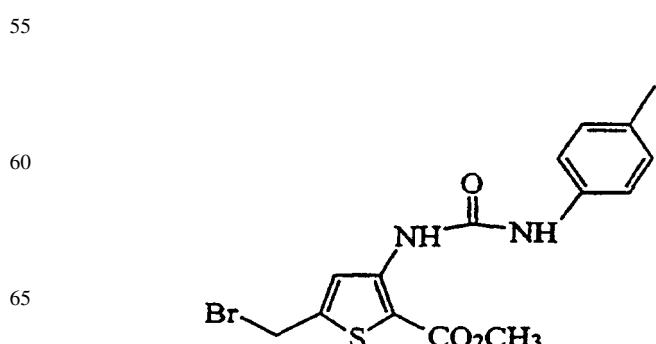
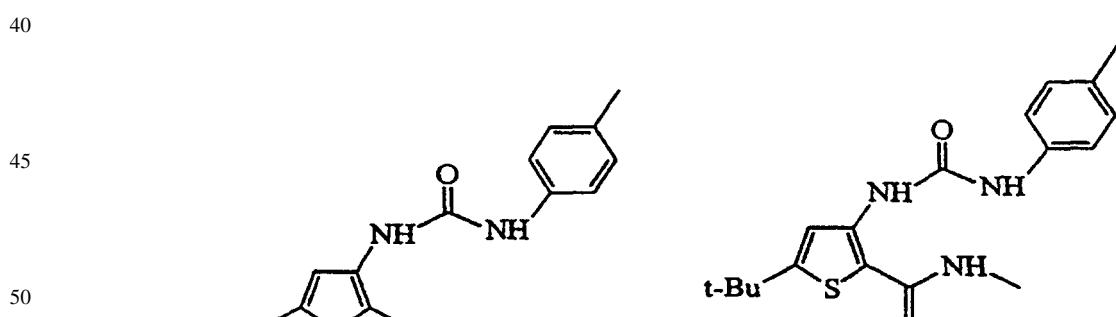
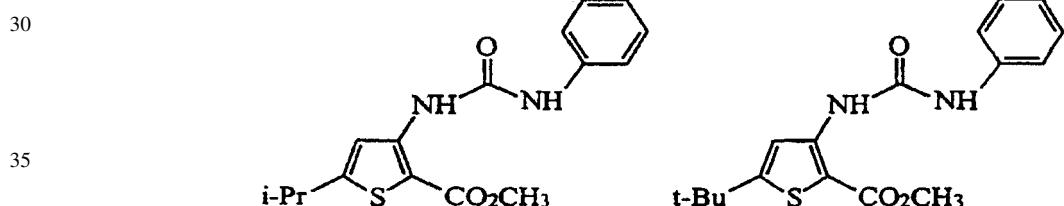
55

60



para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento de células cancerosas mediado por la quinasa raf.

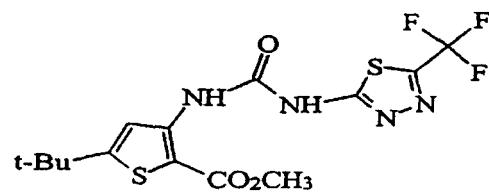
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:



ES 2 153 337 T3

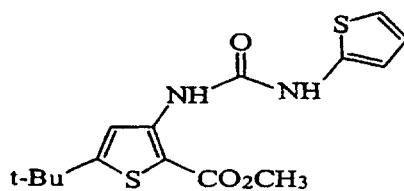
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:

5

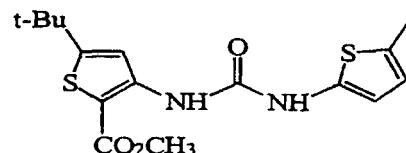


10

15

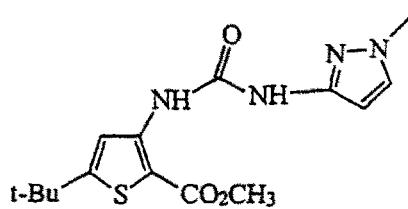


20

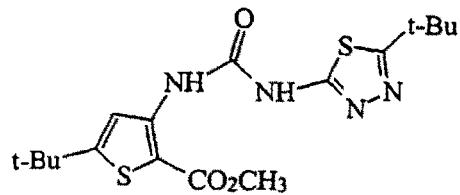


25

30

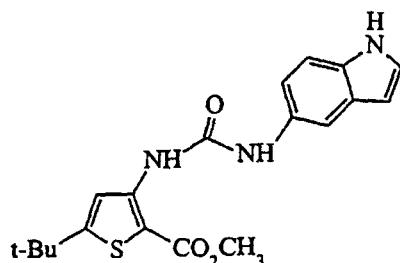


35

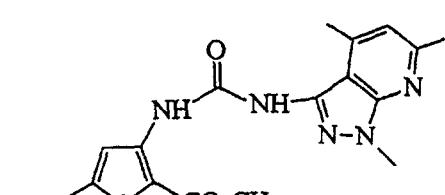


40

45

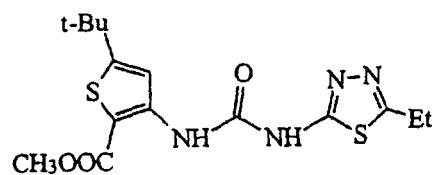
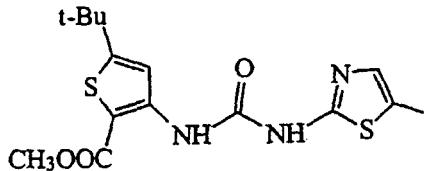


50



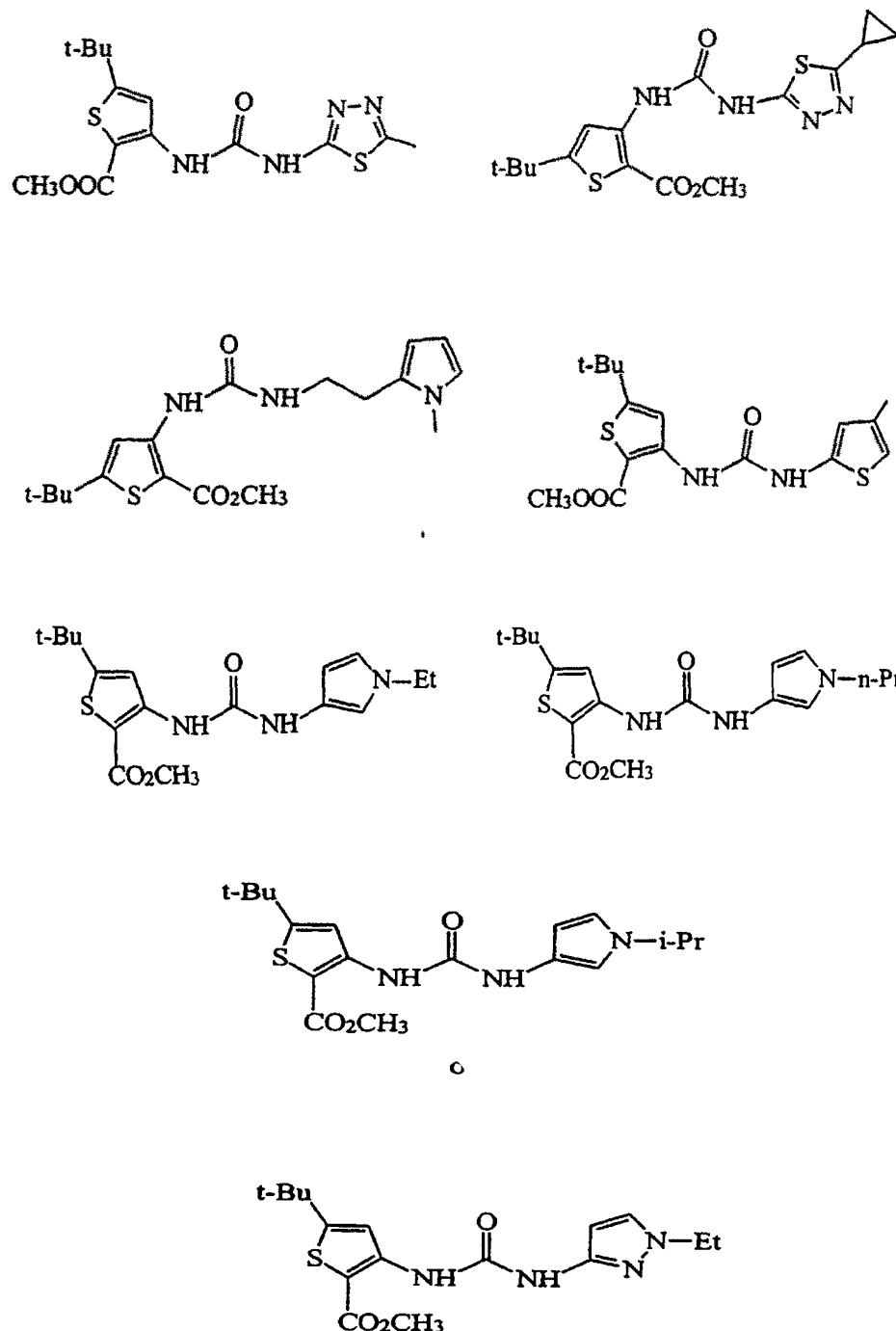
55

60

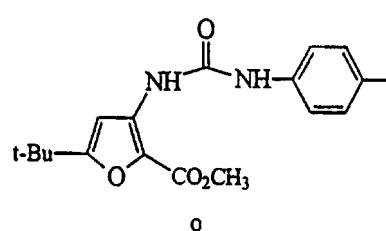


65

ES 2 153 337 T3

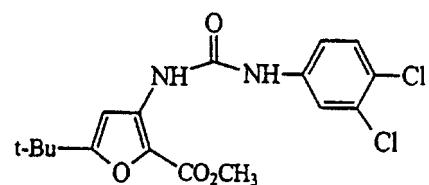


4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:



ES 2 153 337 T3

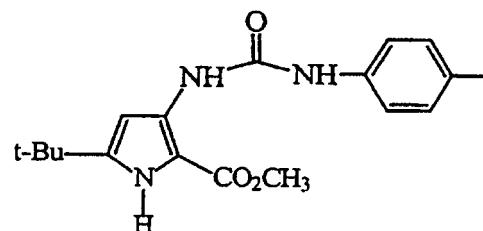
5



10

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:

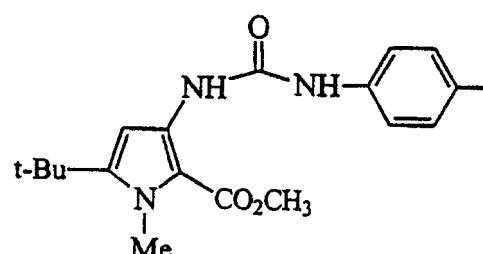
15



20

o

25

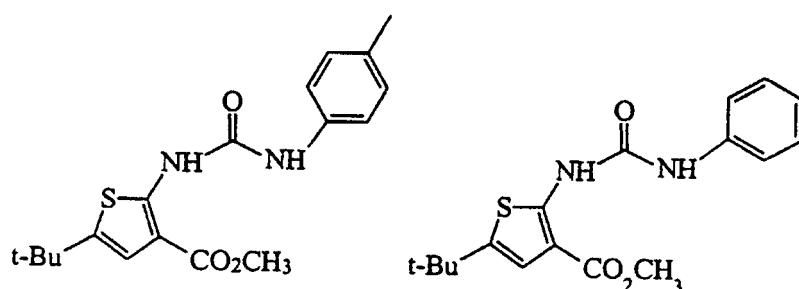


30

35

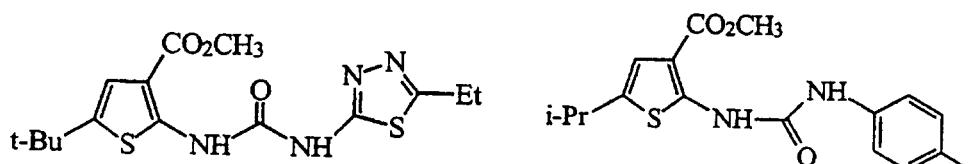
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:

40



45

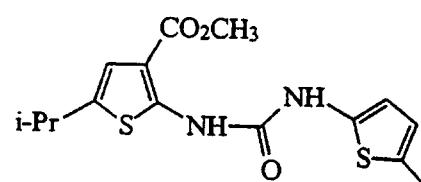
50



55

60

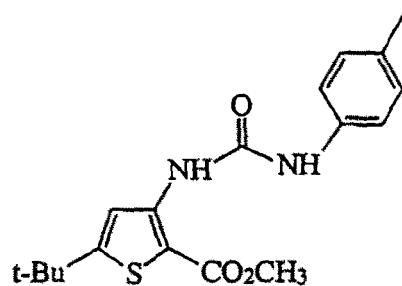
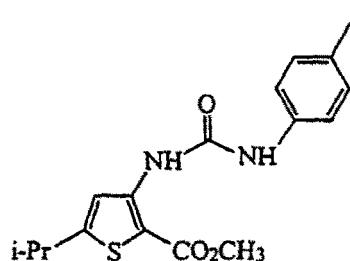
65



ES 2 153 337 T3

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto tiene las fórmulas:

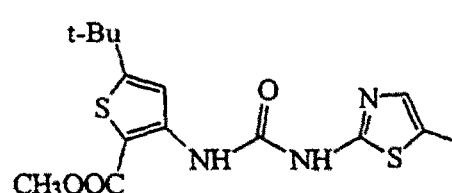
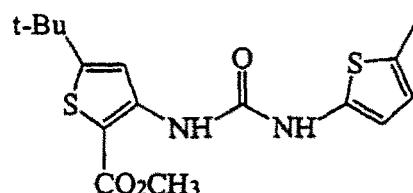
5



10

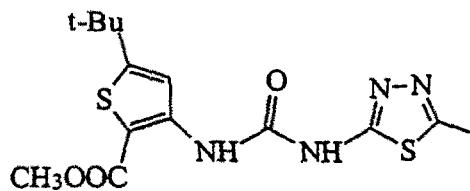
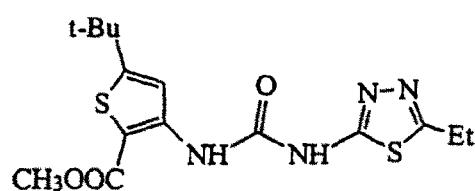
15

20



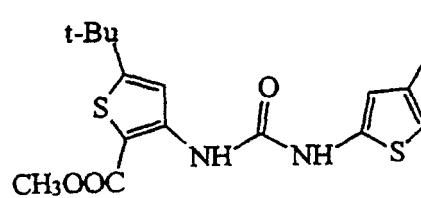
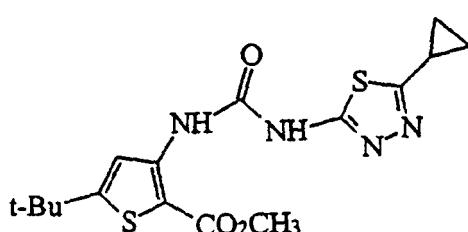
25

30



35

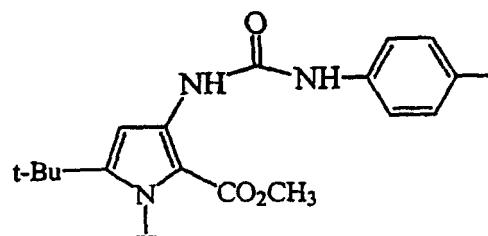
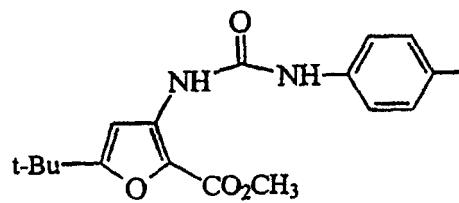
40



50

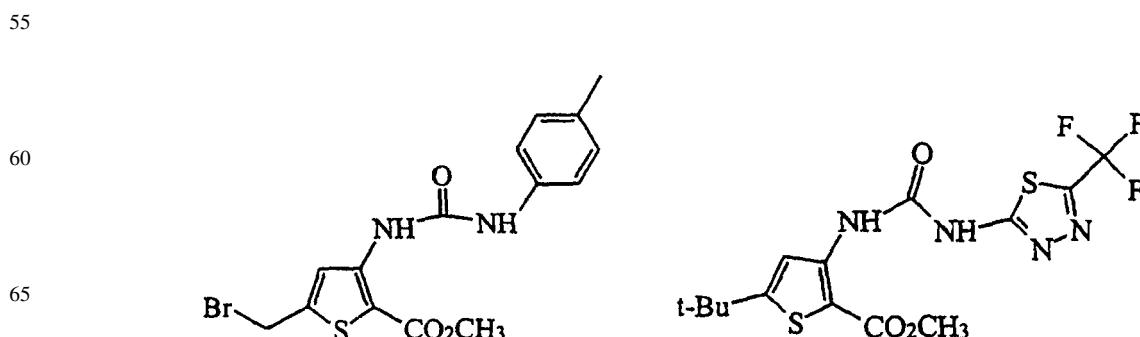
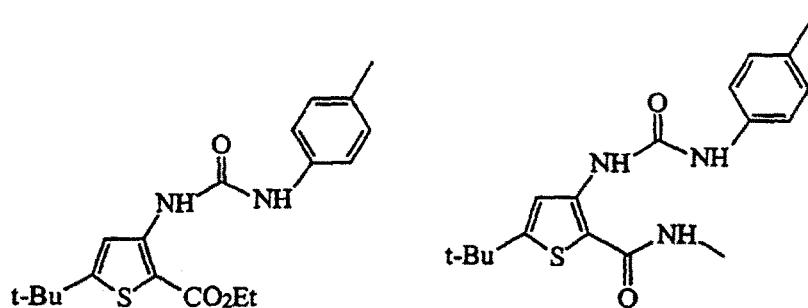
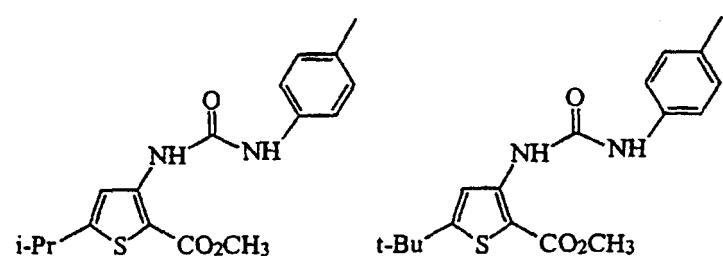
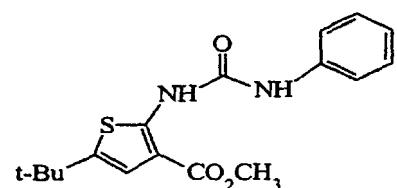
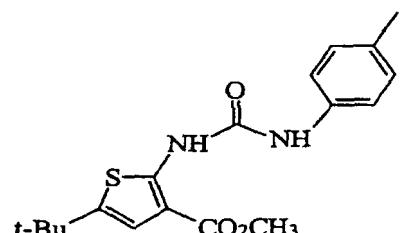
55

60

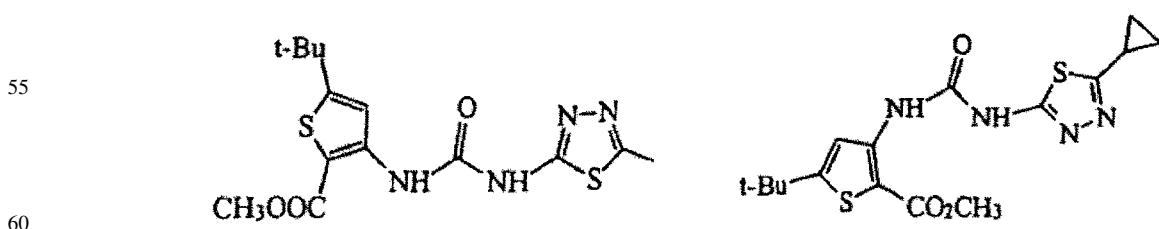
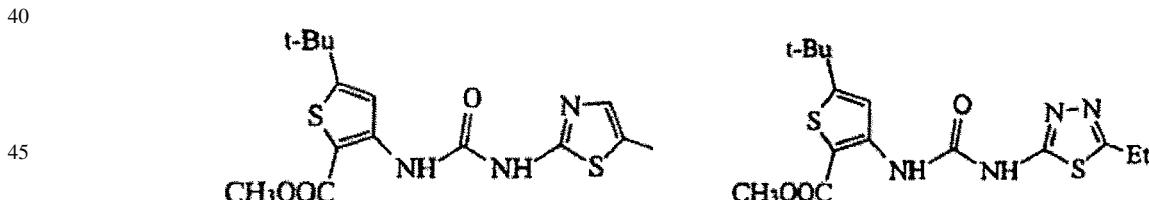
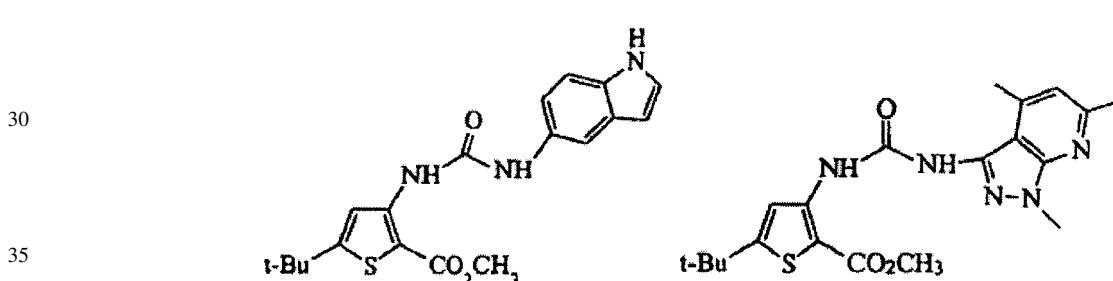
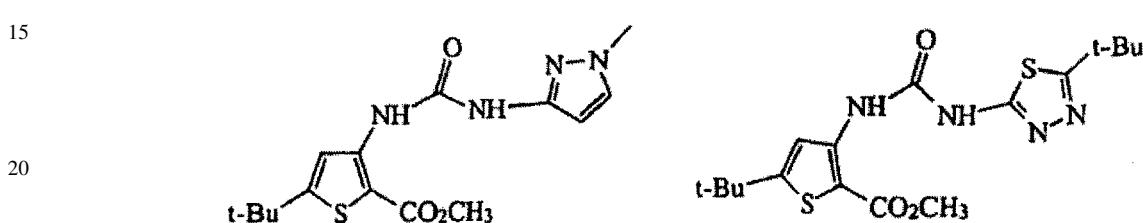
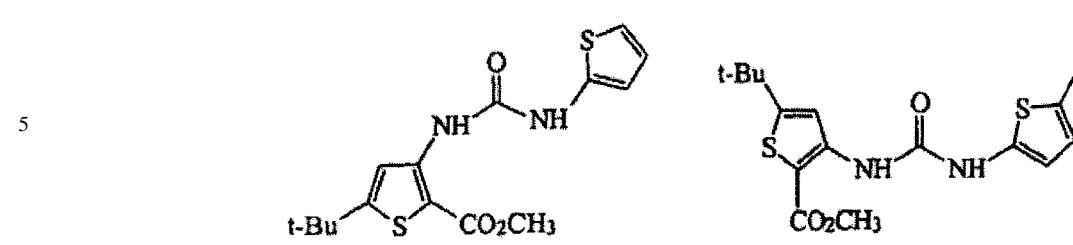


65

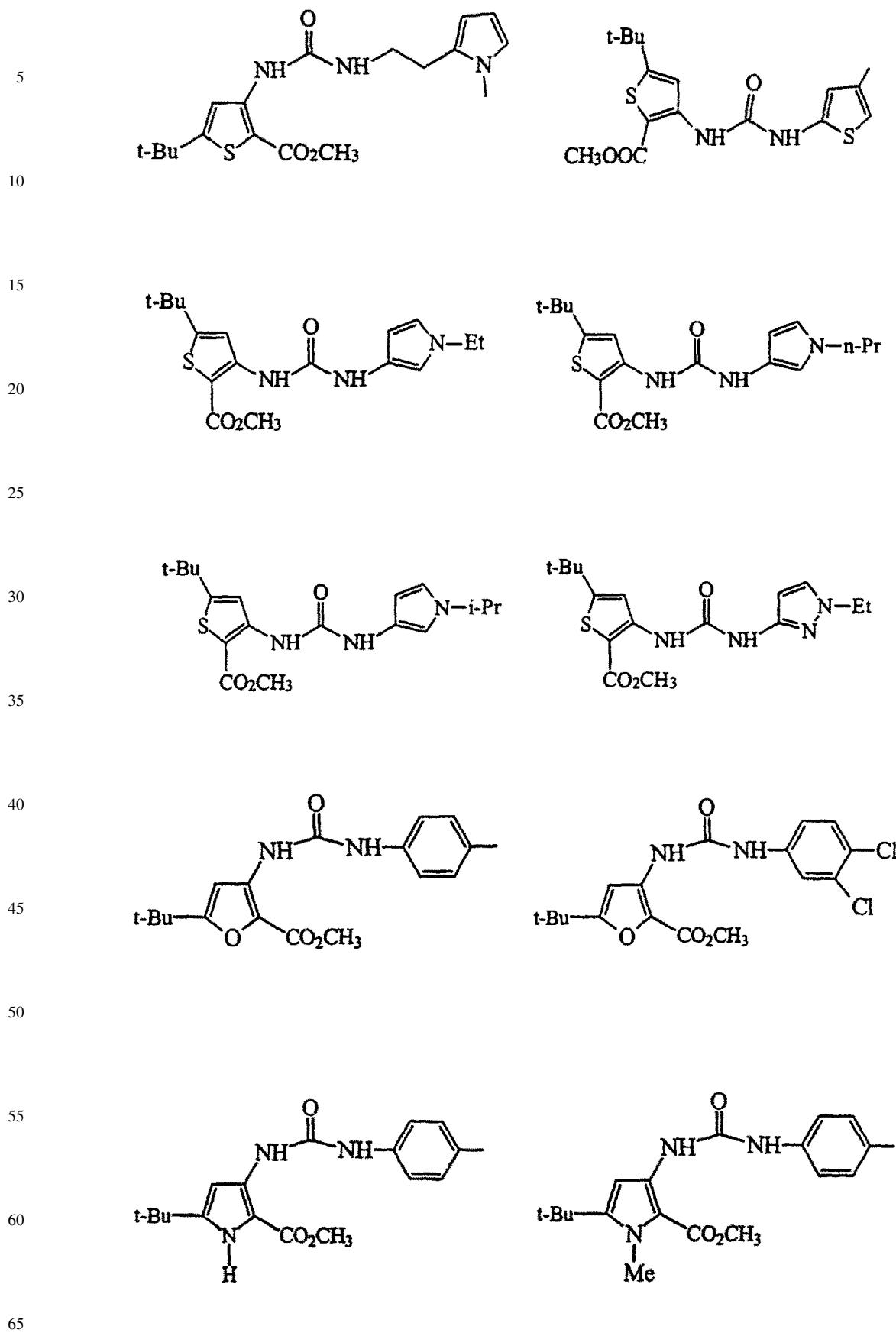
ES 2 153 337 T3

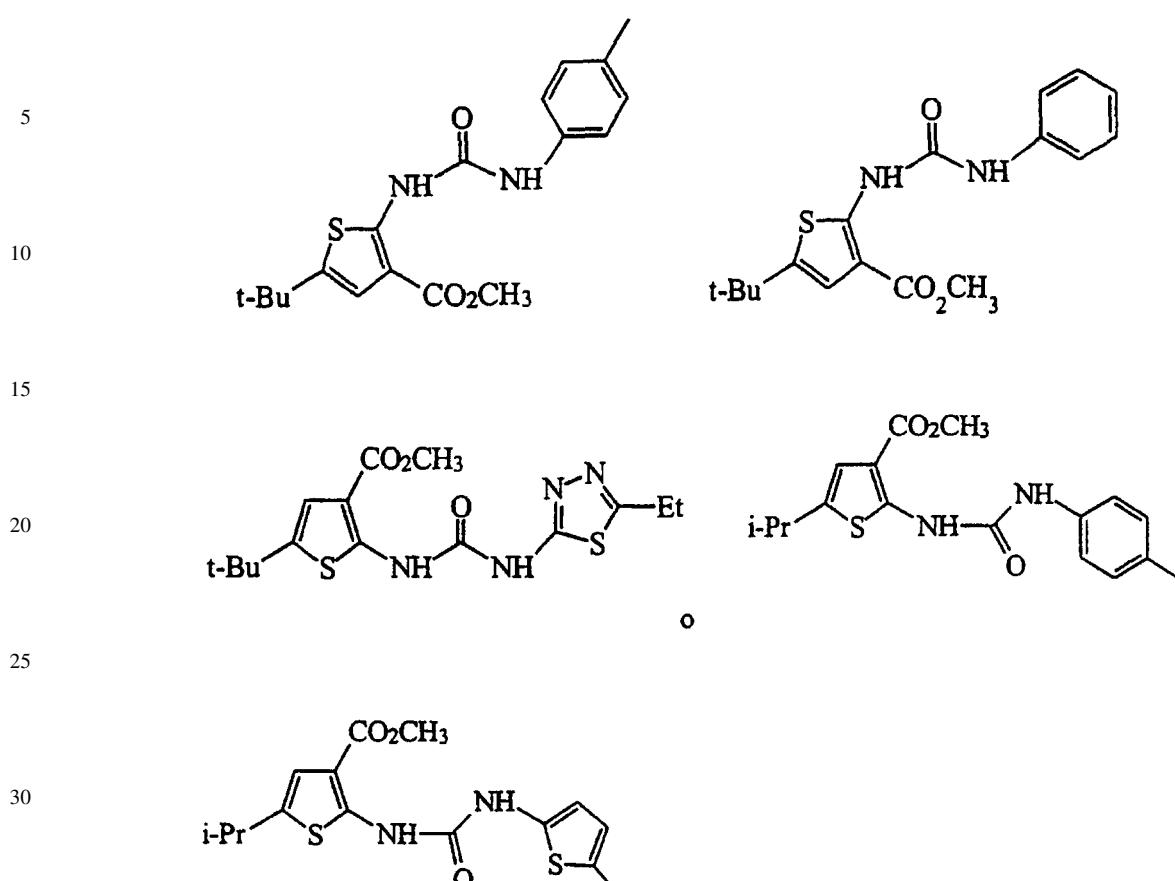


ES 2 153 337 T3

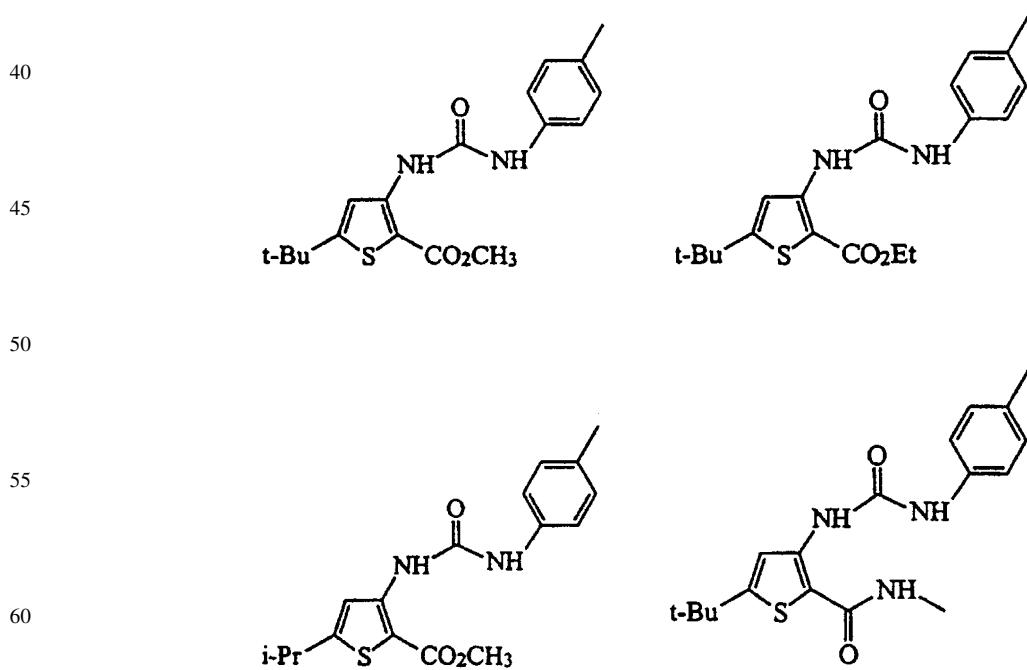


ES 2 153 337 T3

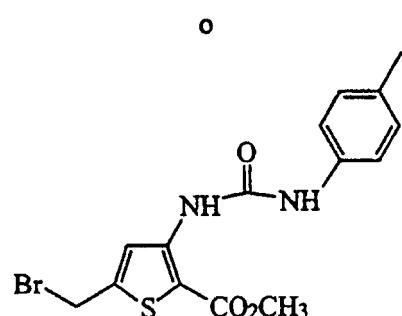




35 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:



5

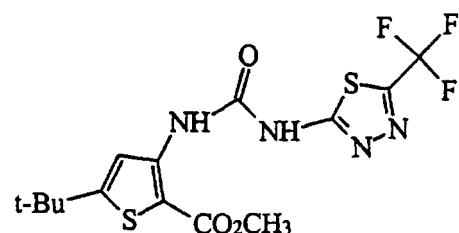


10

15

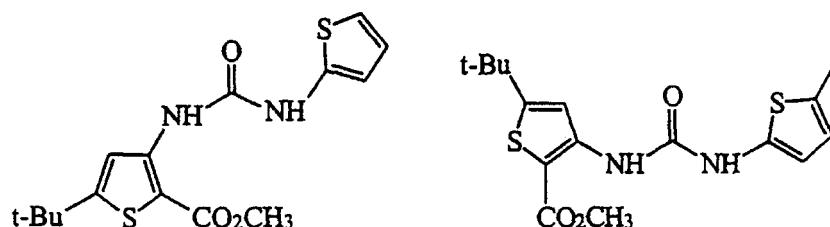
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:

20



25

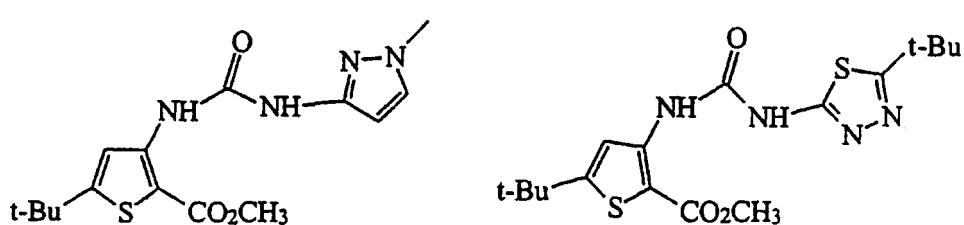
30



40

45

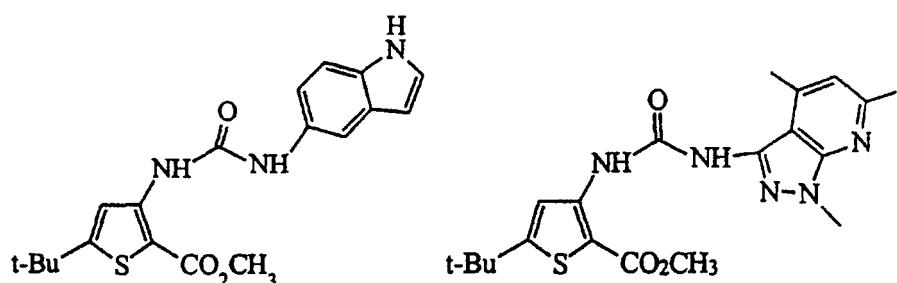
50



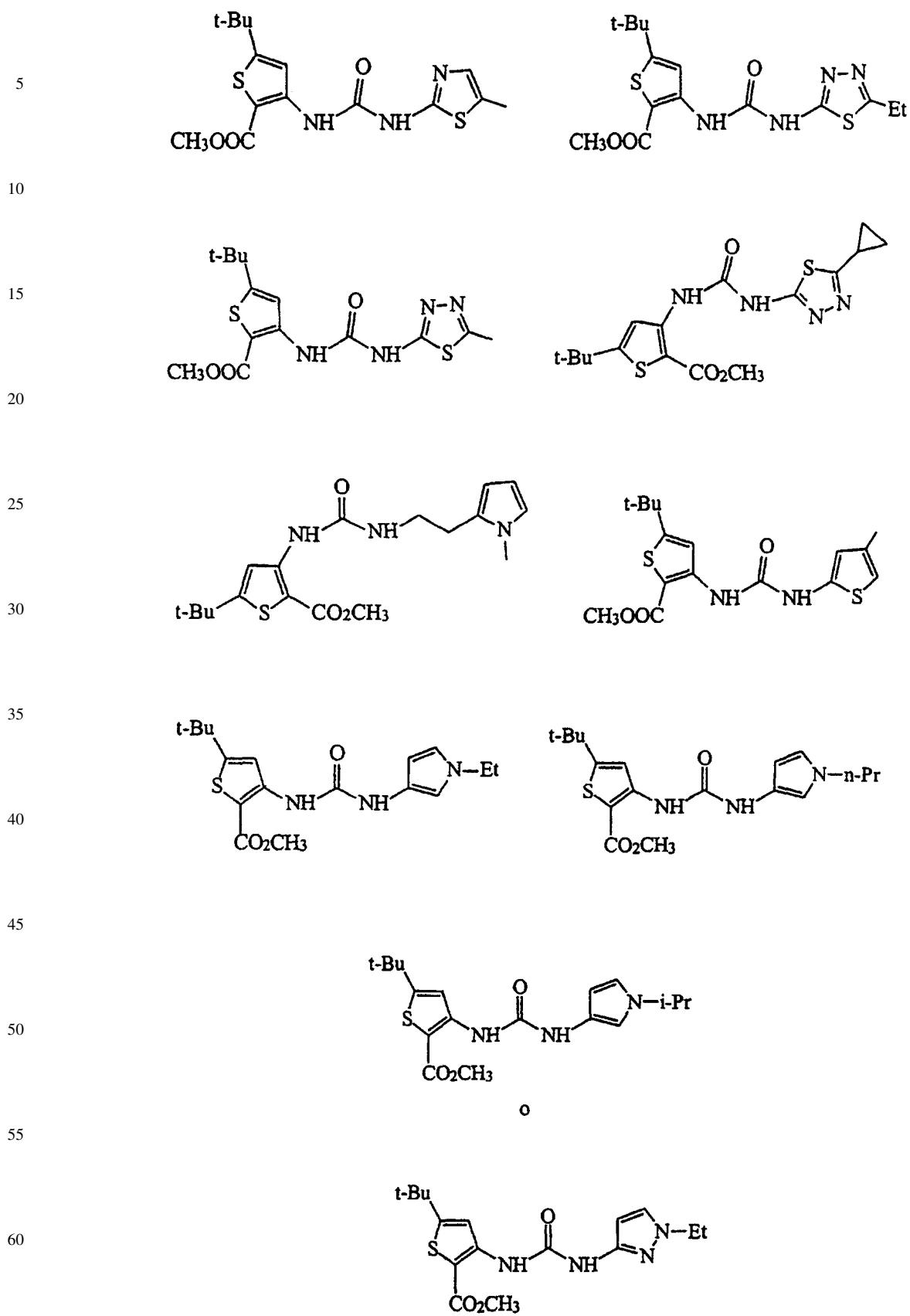
55

60

65



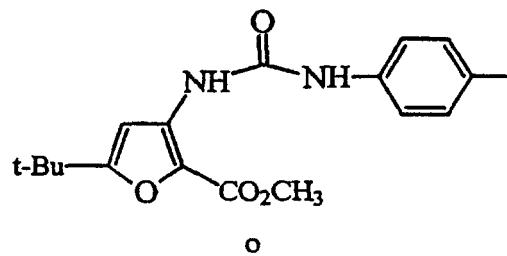
ES 2 153 337 T3



ES 2 153 337 T3

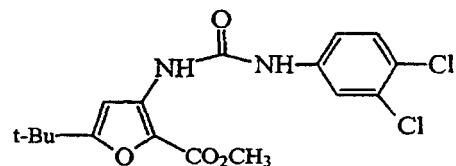
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:

5



10

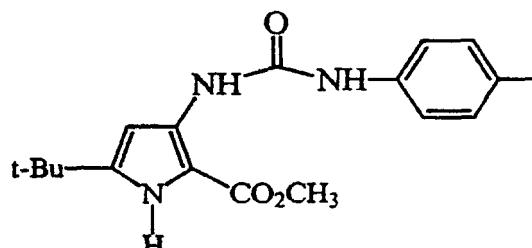
15



20

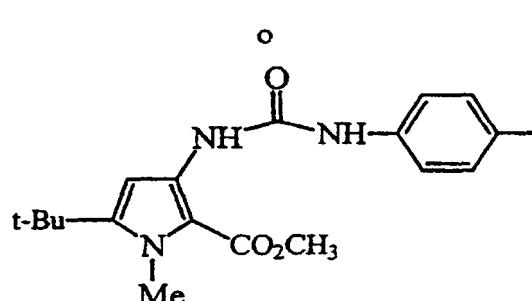
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:

25



30

35



40

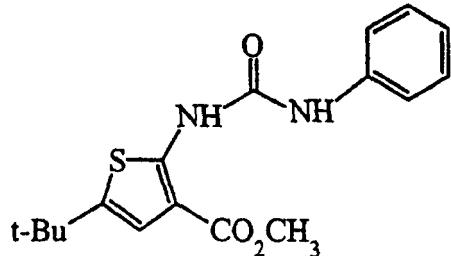
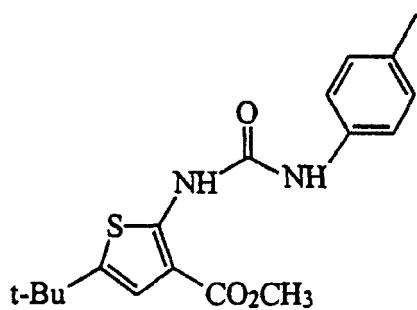
45

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:

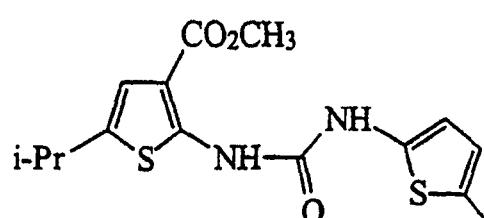
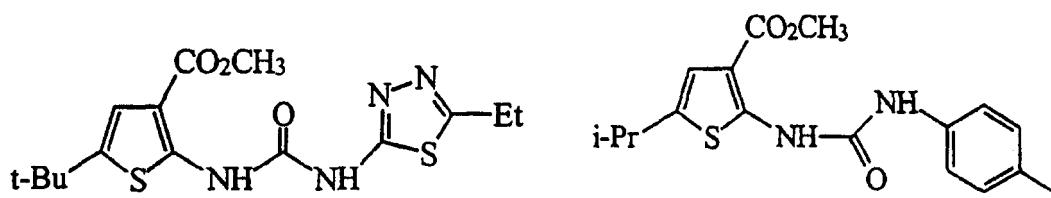
50

55

60

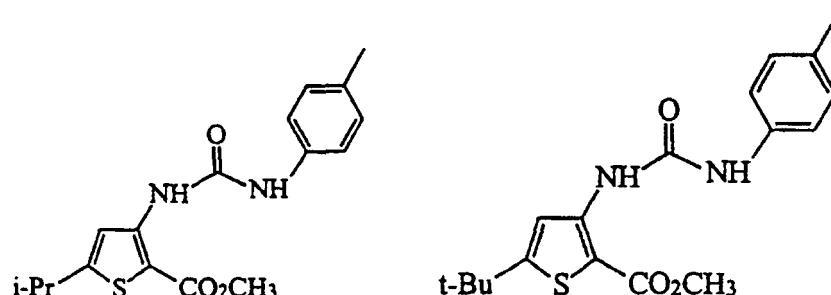


65

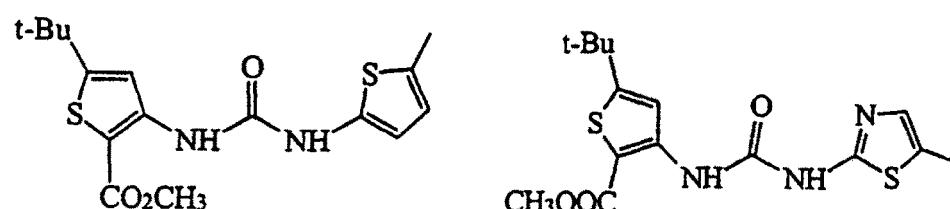


14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, de las fórmulas:

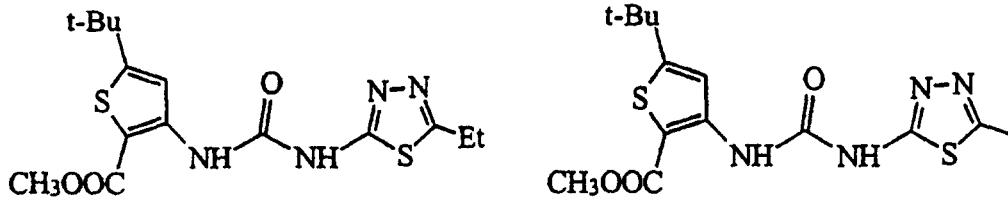
25



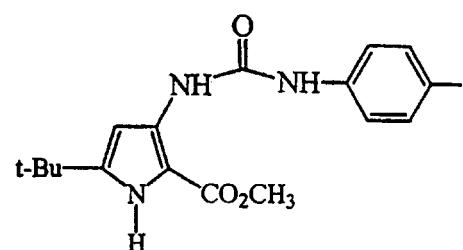
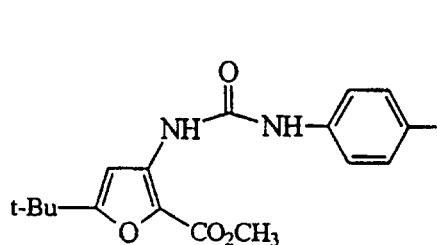
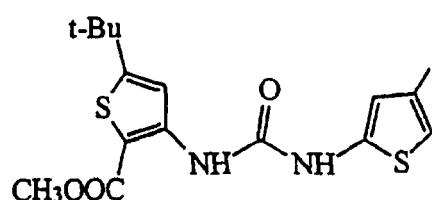
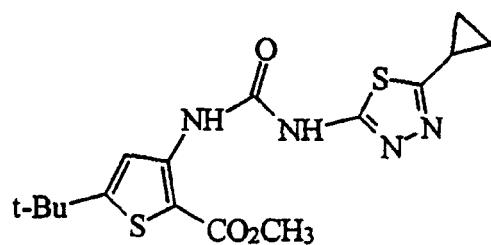
40



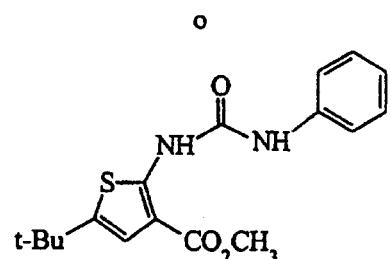
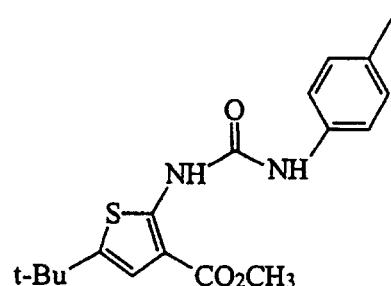
55



65



25



50 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

55 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y un vehículo fisiológicamente aceptable, en forma estéril.

60

65