



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 699**

51 Int. Cl.:
C07D 223/20 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **98962817 .7**
86 Fecha de presentación : **20.11.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1047676**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2000**

54 Título: **Compuestos 11-fenil-dibenzazepino substituidos útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal.**

30 Prioridad: **20.11.1997 US 975592**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE**
17 Quincy Street
Cambridge, Massachusetts 02138-3876, US
CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION y
Nuchem Pharmaceuticals Inc.

72 Inventor/es: **Brugnara, Carlo;**
Halperin, Jose;
Fluckiger, Rudolf;
Bellott, Emile, M., Jr.;
Lombardy, Richard, John;
Clifford, John, J.;
Gao, Ying-Duo;
Haidar, Reem, M.;
Kelleher, Eugene, W.;
Moussa, Adel, M.;
Sachdeva, Yesh, P.;
Sun, Minghua;
Taft, Heather, N. y
Zeldin, Michael, H.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, 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

Compuestos 11-fenil-dibenzazepino sustituidos útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal.

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos aromáticos que son inhibidores específicos, potentes y seguros del canal de potasio activado por Ca^{2+} (canal de Gardos) de eritrocitos y/o de proliferación celular mamífera. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de 11-fenil dibenzazepina sustituidos capaces de inhibir el canal de Gardos de eritrocitos de tamaño anormal y/o proliferación celular mamífera inducida por mitógeno. Los compuestos pueden usarse para reducir la deshidratación de eritrocitos de tamaño anormal y/o eliminar la presencia de enfermedad o deformación del eritrocito *in situ* como un enfoque terapéutico hacia el tratamiento o prevención de enfermedad de drepanocitos. Los compuestos también pueden usarse para inhibir la proliferación celular mamífera *in situ* como un enfoque terapéutico hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal.

2. Antecedentes de la invención

La enfermedad de drepanocitos se ha reconocido dentro de África Occidental durante varios siglos. La anemia por drepanocitos y la existencia de hemoglobina enferma (Hb-S) fue la primera enfermedad genética para entender el nivel molecular. Se reconoce todos los días como el resultado morfológico y clínico de una sustitución de glicina hasta valina en la posición No. 6 de la cadena beta globina (Ingram, 1956, Nature 178: 792-794). El origen del cambio de aminoácidos y del estado de enfermedad es la consecuencia de una sustitución de nucleótidos sencilla (Marotta *et al.*, 1977, J. Biol. Chem. 252: 5040-5053).

La fuente mayor de morbilidad y mortalidad de pacientes que padecen de enfermedad de drepanocitos es la oclusión vascular provocada por eritrocitos de tamaño anormal, los cuales provocan episodios repetidos de dolor en tanto forma aguda y crónica y también provoca el daño continuo en el órgano con el paso del tiempo. Se ha reconocido y aceptado que la deformación y distorsión de eritrocitos de drepanocito una vez completa la desoxigenación se provoca por polimerización y gelación intracelular de hemoglobina enferma, hemoglobina S (Hb S). El fenómeno es bien revisado y discutido por Eaton and Hofrichter, 1987, Blood 70: 1245. La gelación y polimerización intracelular de Hb S puede ocurrir en cualquier tiempo durante el recorrido de los eritrocitos a través de la vasculatura. De esta manera, los eritrocitos en pacientes con enfermedad de drepanocitos que no contienen hemoglobina S polimerizada puede pasar a través de la microcirculación y se regresa a los pulmones sin células anormales, puede formar células anormales en las venas o puede formar células anormales en los capilares.

La probabilidad de que sucede cada uno de estos eventos se determina por el tiempo de retardo durante la gelación intracelular con relación al tiempo transitorio capilarmente apropiado (Eaton *et al.*, 1976, Blood 47: 621). A su vez, el tiempo de retardo es dependiente del estado de oxigenación de la hemoglobina, con desoxigenación que acorta el tiempo de retardo. De esta manera, si es termodinámicamente imposible que tenga lugar la gelación intracelular, o si el tiempo de retardo en presiones de oxígeno venosas es mayor que alrededor de 15 segundos, la formación de células anormales no ocurrirá. Alternativamente, si el tiempo de retardo está entre alrededor de 1 y 15 segundos, el glóbulo rojo formará células anormales similarmente en las venas. Sin embargo, si el tiempo de retardo es menor que alrededor de 1 segundo, los glóbulos rojos formarán células anormales dentro de los capilares.

Para los glóbulos rojos que forman células anormales dentro de los capilares, un número de eventos consecuentes posibles existen, en el rango desde que no hay efecto en el tiempo de tránsito, hasta oclusión transitoria del capilar, hasta un bloqueo más permanente que puede resultar finalmente en isquemia o infarto de las células circundantes y en destrucción del glóbulo rojo.

Se ha reconocido que el citoplasma del eritrocito normal comprende aproximadamente 70% de agua. El agua cruza una membrana de eritrocito normal en milisegundos; sin embargo, la pérdida de agua en la célula provoca un incremento exponencial en la viscosidad citoplásmica como la concentración de hemoglobina de célula media (MCHC) se eleva arriba de alrededor de 32 g/dl. Ya que la viscosidad citoplásmica es un determinante mayor de deformabilidad y formación de células anormales de eritrocitos, la deshidratación del eritrocito tiene consecuencias reológicas o patológicas substanciales. De esta manera, los mecanismos fisiológicos que mantienen el contenido de agua de eritrocitos normales y las condiciones patológicas que provocan la pérdida de agua de eritrocitos en la circulación de la sangre son críticamente importantes. De forma no sorpresiva, la regulación de la deshidratación de eritrocitos se ha reconocido como un enfoque terapéutico importante hacia el tratamiento de enfermedad de drepanocitos. Ya que el agua en la célula seguirá cualquier cambio osmótico en la concentración intracelular de iones, el mantenimiento de la concentración de potasio en los glóbulos rojos es de particular importancia (Stuart and Ellory, 1988, Brit J. Haematol. 69: 1-4).

Muchos intentos y enfoques para tratar terapéuticamente los drepanocitos deshidratados (y de esta manera disminuir la polimerización de la hemoglobina S al disminuir la osmolalidad de plasma) se han probado con éxito limitado, incluyendo los siguientes enfoques: infusión intravenosa de agua destilada (Gye *et al.*, 1973, Am. J. Med. Sci. 266: 267-277); administración de la vasopresina de la hormona antidiurética junto con una ingesta de fluido alta y restric-

ción de sal (Rosa *et al.*, 1980, M. Eng. J. Med. 303: 1138-1143; Charache and Walker, 1981, Blood 58: 892-896); el uso de monensina para incrementar el contenido de catión del drepanocito (Clark *et al.*, 1982, J. Clin. Invest. 70: 1074-1080; Fahim and Pressman, 1981, Life Sciences 29: 1959-1966); administración intravenosa de citrato de cettidilo (Benjamin *et al.*, 1986, Blood 67: 1442-1447; Berkowitz and Orringer, 1984, Am. J. Hematol. 17: 217-223; Stuart *et al.*, 1987, J. Clin. Pathol. 40: 1182-1186); y el uso de oxpentifilina (Stuart *et al.*, 1987, J. Clin. Pathol. 40: 1182-1186).

Otro enfoque hacia tratar terapéuticamente los drepanocitos deshidratados involucra la administración de agentes antimicóticos de imidazol, nitroimidazol y triazol tales como Clotrimazol (Patente de E.U.A. No. 5,273,992 para Brugnara *et al.*). El clotrimazol, un agente antimicótico que contiene imidazol, se ha mostrado para ser un inhibidor específico, potente del canal de Gardos de eritrocitos normales y con células anormales, y para prevenir la deshidratación dependiente de Ca^{2+} de drepanocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Brugnara *et al.*, 1993, J. Clin. Invest. 92: 520-526; De Franceschi *et al.*, 1994, J. Clin. Invest. 93: 1670-1676). Cuando se combina con un compuesto el cual estabiliza la oxiconformación de Hb S, el clotrimazol induce una reducción aditiva en la relación de coagulación de un filtro de microporo y puede atenuar la formación de células irreversiblemente anormales (Stuart *et al.*, 1994, J. Haematol. 86: 820-823). Otros compuestos que contienen una porción tipo heteroaril imidazol se cree que son útiles al reducir la deshidratación de eritrocitos con células anormales por medio de la inhibición del canal de Gardos incluyen miconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol y sulconazol. Cada uno de estos compuestos es un antimicótico conocido. Otros compuestos que contienen imidazol se han encontrado para ser incapaces de inhibir el canal de Gardos y prevenir la pérdida de potasio.

Como puede apreciarse de la discusión anterior, la deshidratación del eritrocito con células anormales por medio del bloqueo del canal de Gardos es un enfoque terapéutico poderoso hasta el tratamiento y/o prevención de enfermedad de drepanocitos. Los compuestos capaces de inhibir el canal de Gardos como un medio para reducir la deshidratación de drepanocitos son altamente deseables, y son por lo tanto un objeto de la presente invención.

La proliferación celular es una parte normal de la existencia mamífera, necesaria para la vida misma. Sin embargo, la proliferación celular no es siempre deseada, y se ha mostrado recientemente para ser la raíz de muchas enfermedades que amenazan la vida tales como cáncer, ciertos trastornos de piel, enfermedades inflamatorias y condiciones arterioscleróticas.

La proliferación celular es críticamente dependiente del movimiento regulado de iones a través de diversos comportamientos celulares, y se asocia con la síntesis de ADN. El enlace de factores de crecimiento del polipéptido específicos hasta receptores específicos en células que detienen el crecimiento disparan una configuración de señales fácilmente iónicas que son críticos en la cascada de eventos mitogénicos que eventualmente llevan a la síntesis del ADN (Rozengurt, 1986, Science 234: 161-164). Esto incluye: (1) un incremento rápido en Ca^{2+} citosólica, mayormente debido a liberación rápida de Ca^{2+} de almacenes intracelulares; (2) influjo Ca^{2+} por capacitancia en respuesta a la abertura de canales Ca^{2+} sensibles a la hiperpolarización y enlace del ligando en la membrana de plasma que contribuye además para incrementar la concentración Ca^{2+} intracelular (Tsien and Tsien, 1990, Annu. Rev. Cell Biol. 6: 715-760; Peppelenbosch *et al.*, 1991, J. Biol. Chem. 266: 19938-19944); y (3) activación de canales K^{+} dependientes de Ca^{2+} en la membrana de plasma con conductancia K^{+} incrementada e hiperpolarización de membrana (Magni *et al.*, 1991, J. Biol. Chem. 266: 9321-9327). Estos cambios iónicos tempranos inducidos por mitógeno, considerando eventos críticos en las trayectorias de transducción de señal, son objetivos terapéuticos poderosos para la inhibición de la proliferación celular en células normales y malignas.

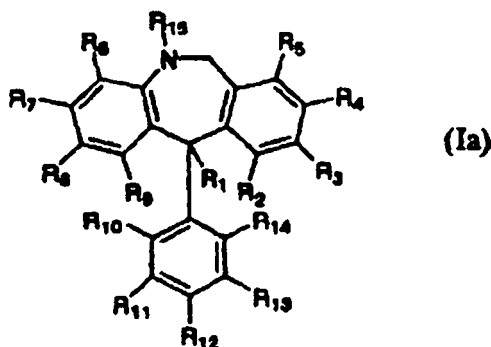
Un enfoque terapéutico hacia el tratamiento de enfermedades caracterizadas por proliferación celular indeseada o anormales por medio de alteración de los flujos iónicos asociados con señales mitogénicas tempranas, involucra la administración de clotrimazol. Como se discute arriba, el clotrimazol se ha mostrado para inhibir el canal de potasio activado por Ca^{2+} de eritrocitos. Además, el clotrimazol inhibe los mecanismos de influjo Ca^{2+} estimulado por el ligando y voltaje en células nucleadas (Villalobos *et al.*, 1992, FASEB J. 6: 2742-2747; Montero *et al.*, 1991, Biochem. J. 277: 73-79) e inhibe la proliferación celular tanto en *in vitro* como *in vivo* (Benzaquen *et al.*, 1995, Nature Medicine 1: 534-540). Recientemente, los agentes antimicóticos que contienen clotrimazol y otro imidazol capaces de inhibir los canales de potasio activados Ca^{2+} se han mostrado para ser útiles en el tratamiento de arteriosclerosis (Patente de E.U.A. No. 5,358,959 para Halperin *et al.*), así como otros trastornos caracterizados por proliferación celular indeseada o anormal.

Como puede apreciarse de la discusión anterior, la proliferación celular mamífera se inhibe por medio de alteración de flujos iónicos asociados con señales mitogénicas tempranas y es un enfoque terapéutico poderoso hacia el tratamiento y/o prevención de enfermedades caracterizadas por proliferación celular indeseada o anormal. Los compuestos capaces de inhibir la proliferación celular mamífera son altamente deseables, y también son por lo tanto un objeto de la presente invención.

3. Breve descripción de la invención

Estos y otros objetivos se proporcionan por la presente invención, la cual en un aspecto proporciona una clase novedosa de compuestos orgánicos que son inhibidores potentes, selectivos y seguros del canal de potasio activado por Ca^{2+} (canal de Gardos) de eritrocitos, particularmente eritrocitos de tamaño anormal, y/o de proliferación celular mamífera. Los compuestos son generalmente compuestos de 11-fenil-dibenzazepina substituidos. En una modalidad

ilustrada, los compuestos capaces para inhibir el canal de Gardos y/o proliferación celular mamífera de acuerdo a la invención son compuestos que tienen la fórmula estructural:



o sales farmacéuticamente aceptables de hidratos de los mismos, en donde

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₄, es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₃, es arileno (C₆-C₂₀);

Cada uno de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

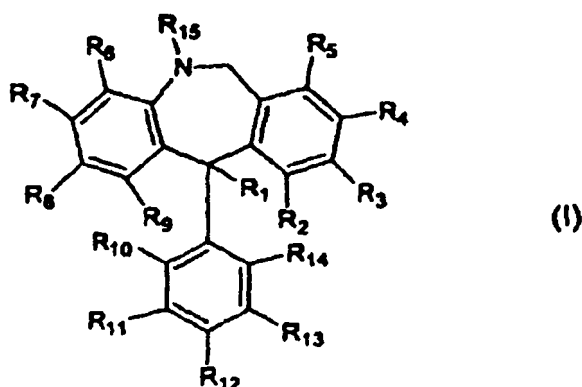
R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(S)R'', -C(O)OR'', -C(S)OR'', -C(O)SR'', -C(S)SR'', -C(O)N(R'')₂, -C(S)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)R'', -C(O)C(S)R'', -C(S)C(S)R'', -C(O)C(O)OR'', -C(S)C(O)OR'', -C(O)C(S)OR'', -C(O)C(O)SR'', -C(S)C(S)OR'', -C(S)C(O)SR'', -C(O)C(S)SR'', -C(S)C(S)SR'', -C(O)C(O)N(R'')₂, -C(S)C(O)N(R'')₂, -C(O)C(S)N(R'')₂ o -C(S)C(S)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₁-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -SR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) y trihalometilo; con la condición de que i) al menos uno de R₁-R₁₅ es diferente a H, ii) cuando R₁-R₇ y R₉-R₁₅ son H, entonces R₈ es diferente a Cl, y iii) cuando R₁, R₅ y R₆-R₁₅ son H, entonces R₂, R₃ y R₄ no son -OCH₃ al mismo tiempo.

En otro aspecto, la presente invención se proporciona para una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I)



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₄, es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₃, es arileno (C₆-C₂₀);

cada uno de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(S)R'', -C(O)OR'', -C(S)OR'', -C(O)SR'', -C(S)SR'', -C(O)N(R'')₂, -C(S)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)R'', -C(O)C(S)R'', -C(S)C(S)R'', -C(O)C(O)OR'', -C(S)C(O)OR'', -C(O)C(S)OR'', -C(O)C(S)SR'', -C(S)C(S)OR'', -C(S)C(O)SR'', -C(O)C(S)SR'', -C(S)C(S)SR'', -C(O)C(O)N(R'')₂, -C(S)C(O)N(R'')₂, -C(O)C(S)N(R'')₂, O -C(S)C(S)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los substituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -SR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), y trihalometilo; y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de célula mamífera.

El método involucra poner en contacto una célula mamífera *in situ* con una cantidad de al menos un compuesto de acuerdo a la invención, o una composición farmacéutica de la misma, efectiva para inhibir la proliferación celular. El compuesto o composición puede actuar ya sea citostáticamente, citotóxicamente o por una combinación de ambos mecanismos para inhibir la proliferación. Las células mamíferas que pueden tratarse de esta manera incluyen células de músculo liso vascular, fibroblastos, células endoteliales, varios tipos de células de pre-cáncer y varios tipos de células de cáncer.

Todavía en otro aspecto, la invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir la proliferación celular indeseada o anormal en un sujeto, tal como un humano. Para este aspecto, al menos un compuesto de acuerdo a la invención, o una composición farmacéutica de la misma, es usada en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación celular mamífera indeseada o anormal. El compuesto y/o composición pueden aplicarse localmente a las células proliferativas, o puede administrarse al sujeto sistémicamente. Preferiblemente, el compuesto y/o composición es para uso en la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que tiene un trastorno caracterizado por proliferación celular indeseada o anormal. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, lesiones precancerosas epiteliales, condiciones angiogénicas no cancerosas o arterioesclerosis.

En otro aspecto, la invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se caracterizan por proliferación celular mamífera anormal y/o indeseada. Este aspecto involucra el uso de una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo a la invención, o una composición farmacéutica del mismo.

Las enfermedades que se caracterizan por proliferación celular mamífera anormal que pueden tratarse o prevenirse por la manera de los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos proliferativos de vaso sanguíneo, trastornos fibróticos y condiciones arterioescleróticas.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I para usarse solo o en combinación con uno o más de otros compuestos de la fórmula (I), para inhibir la proliferación celular mamífera o para tratar un trastorno caracterizado por proliferación celular anormal.

3.1 Definiciones

Como se usa en la presente, los siguientes términos deben tener los siguientes significados:

“Alquilo”: se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena recta, ramificada saturado. Los grupos alquilo típicos incluyen pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, y los similares. En modalidades preferidas, los grupos alquilo son alquilo (C₁-C₆), con (C₁-C₆) son particularmente preferidos.

“*Alquilo substituido*”: se refiere a un radical alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, -halógeno y -trihalometilo, en donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se definen en la presente.

“*Alquenilo*”: se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena recta, ramificada no saturado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. el radical puede ser ya sea la conformación cis o trans de alrededor de enlaces dobles. Los grupos alquenilo típicos, incluyen, pero se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, tert-butenilo, pentenilo, hexenilo y los similares. en modalidades preferidas, el grupo alquenilo es alquenilo (C₁-C₆), con (C₁-C₃) son particularmente preferidos.

“*Alquenilo substituido*”: se refiere a un radical alquenilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, halógeno y -trihalometilo, donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se define en la presente.

“*Alquinilo*”: se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena recta, ramificada no saturado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo, hexinilo y los similares. En modalidades preferidas, el grupo alquinilo es alquilo (C₁-C₆), con (C₁-C₃) son particularmente preferidos.

“*Alquinilo substituido*”: se refiere a un radical alquinilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, -halógeno y -trihalometilo, donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se definen en la presente.

“*Arilo*”: se refiere a un radical hidrocarburo no saturado que tiene un sistema de electrón π conjugado. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, penta-2,4-dieno, fenilo, naftilo, antracilo, azulenilo, indacenilo, y los similares. En modalidades preferidas, el grupo arilo es arilo (C₅-C₂₀), con (C₅-C₁₀) son particularmente preferidos.

“*Arilo substituido*”: se refiere a un radical alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, -halógeno y -trihalometilo donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se definen en la presente.

“*Arileno*”: se refiere a un radical arilo que es capaz de fusionar a otro grupo arilo. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, antracaleno y los similares. En modalidades preferidas, el grupo arileno es arileno (C₆-C₂₀).

“*Arileno substituido*”: se refiere a un grupo arileno en donde uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, -halógeno y -trihalometilo, donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se definen en la presente.

“*Alcarilo*”: se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena recta en donde uno de los átomos e hidrógeno enlazados a un carbono terminal se reemplaza con una porción arilo. Los grupos alcarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, bencilideno, bencilidino, bencenobencilo, naftalenobencilo y los similares. En modalidades preferidas, el grupo alcarilo es alcarilo (C₆-C₂₆), esto es, la porción alquilo, alquenilo o alquinilo del grupo alcarilo es (C₁-C₆) y la porción arilo es (C₅-C₂₀). En modalidades particularmente preferidas el grupo alcarilo es (C₆-C₁₃), esto es, la porción alquilo, alquenilo o alquinilo del grupo alcarilo es (C₁-C₃) y la porción arilo es (C₅-C₁₀).

“*Alcarilo substituido*”: se refiere a un radical alcarilo en donde uno o más átomos de hidrógeno en la porción arilo del grupo alcarilo son cada uno independientemente reemplazados con otros substituyentes. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -OR, -SR, -NRR, -CN, -NO₂, -halógeno y -trihalometilo, donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o alcarilo como se definen en la presente.

“*In Situ*”: se refiere a e incluye los términos “*in vivo*”, “*ex vivo*”, e “*in vitro*” como estos término se reconocen y entienden comúnmente por personas de experiencia ordinaria en la técnica. Adicionalmente, la frase “*in situ*” se emplea en la presente en sus contextos connotativo y denotativo amplio para identificar una entidad, célula o tejido como se encuentra o en lugar de, sin tener en cuenta su fuente u origen, su condición o estado o su duración o longevidad a tal ubicación o posición.

4. Breve descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona un esquema de reacción para sintetizar los compuestos 11-aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina de acuerdo a la invención; y

La figura 2 proporciona un esquema de reacción para sintetizar los compuestos 11-aril-11-substituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepina de acuerdo a la invención.

5. Descripción detallada de la invención

Como se discute en la sección de antecedentes, el bloqueo de la deshidratación de células anormales por medio de inhibición del canal de Gardos es un enfoque terapéutico poderoso hacia el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de drepanocitos. Los estudios han mostrado que los agentes antimicóticos tales como transporte de K^+ activado por Ca^{2+} bloqueado por clotrimazol y la deshidratación celular reducida en eritrocitos de tamaño anormal *in vitro* (Brugnara *et al.*, 1993, J. Clin. Invest. 92: 520-526), y también inhibe el canal de Gardos de eritrocitos, incrementa el contenido K^+ de glóbulo rojo, disminuye la concentración de hemoglobina de célula media (MCHC) y disminuye la densidad de glóbulo rojo *in vivo* en un modelo de ratón transgénico para enfermedad de drepanocito (ratón SAD, Trudel *et al.*, 1991, EMSO J. 11:3157-3165; u De Franceschi *et al.*, 1994, J. Clin. Invest. 93: 1670-1676). Adicionalmente, la terapia con Clotrimazol oral induce la inhibición del canal de Gardos y reduce la deshidratación de eritrocitos en pacientes humanos con enfermedad de drepanocito (Brugnara *et al.*, 1996, J. Clin. Invest. 97:1227-1234). Otros agentes antimicóticos los cuales inhiben el canal de Gardos *in vitro* incluyen miconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, y sulconazol (Patente de E.U.A. No. 5,273,992 to Brugnara *et al.*). Todos estos compuestos contienen un anillo tipo imidazol, esto es, un anillo heteroarilo que contiene dos o más nitrógenos.

También como se discuten en la sección de Antecedentes, la modulación de señales mitogénicas iónicas tempranas y la inhibición de la proliferación celular son enfoques terapéuticos poderosos hacia el tratamiento y/o prevención de trastornos caracterizados por proliferación celular anormal. Se ha mostrado que el clotrimazol, además de inhibir el canal de Gardos de eritrocitos, también modula las señales mitogénicas iónicas e inhibe la proliferación celular tanto *in vitro* como *in vivo*.

Por ejemplo, el Clotrimazol inhibe la relación de proliferación celular de líneas celulares normales y de cáncer en una manera reversible y dependiente de dosis *in vitro* (Benzaquen *et al.*, 1995 Nature Medicine 1:534-540). El clotrimazol también elimina los almacenes Ca^{2+} intracelulares y previene aumentar el Ca^{2+} sistólico que normalmente sigue la estimulación mitogénica. Adicionalmente, en ratones con enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) e inoculada con células de melanoma humano MM-RU, la administración diaria de Clotrimazol resulta en una reducción importante en el número de metastasis de pulmón observada (Benzaque *et al. supra*).

Se han descubierto ahora que los compuestos de 11-fenil dibenzazepina substituidos también inhiben el canal de Gardos de eritrocitos y/o la proliferación celular mamífera. De esta manera, en un aspecto, la presente invención proporciona una nueva clase de compuestos orgánicos que son capaces de inhibir el canal de potasio activado por Ca^{2+} (canal de Gardos) de eritrocitos, particularmente eritrocitos de tamaño anormal y/o de inhibición de la proliferación de célula mamífera, particularmente proliferación de célula inducida por mitógeno.

El descubrimiento de que tales compuestos 11-fenil dibenzazepina inhiben el canal de Gardos y/o la proliferación de células mamíferas fue absolutamente sorpresiva. De forma importante, los compuestos de la invención no contienen una porción imidazol o tipo imidazol. La porción imidazol o tipo imidazol es bien reconocida como la funcionalidad esencial fundamental las actividades antimicóticas y otras actividades biológicas de Clotrimazol y los otros agentes anti-micóticos antes mencionados. De esta manera, los compuestos de 11-fenil dibenzazepina de la invención proporcionan una nueva clase entera de compuestos que son capaces de efectuar la inhibición del canal de Gardos y/o proliferación de células mamíferas y que son por lo tanto útiles para el tratamiento de enfermedad de drepanocitos y/o enfermedades relacionadas a la proliferación anormal o indeseada.

Los compuestos de la invención son los inhibidores específicos potentes de la proliferación de célula mamífera. De esta manera, en otro aspecto, la invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de células mamíferas y para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por proliferación celular indeseada o anormal. En su sentido más amplio, este aspecto involucra solamente la administración de una etapa sencilla de una cantidad efectiva de al menos un compuesto farmacológicamente activo de acuerdo a la invención a una célula mamífera *in situ*. El compuesto puede actuar citostáticamente, citotóxicamente, o por una combinación de ambos mecanismos para inhibir la proliferación celular. Las células mamíferas tratables de esta manera incluyen células de músculo liso vascular, fibroblastos, células endoteliales, varias células de pre-cáncer y varias células de cáncer. En una modalidad preferida, la proliferación celular se inhibe en un sujeto que padece de un trastorno que se caracteriza por proliferación celular indeseada o anormal. Tales enfermedades se describen más completamente a continuación.

Con base en parte en el papel supuesto de la proliferación de células mamíferas en ciertas enfermedades, la invención también se dirige al uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal. Para este aspecto, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo a la invención, o una composición farmacéutica del mismo, se usa en la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece de un trastorno que se caracteriza por proliferación celular anormal. Aunque no se pretende enlazarse por cualquier teoría particular, se cree que la administración de una cantidad apropiada de un compuesto de acuerdo a la invención inhibe la proliferación celular al alterar los flujos iónicos asociados con señales mitogénicas tempranas. Tal alteración de flujos iónicos es no obstante para ser debido a la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir los canales de potasio de células, particularmente canales de potasio activados por Ca^{2+} . La invención puede usarse profilácticamente para prevenir la proliferación de células indeseadas o anormales, o puede usarse terapéuticamente para reducir o detener la proliferación de células anormalmente proliferadas. El compuesto, o una formulación farmacéutica del mismo, puede aplicarse localmente para las

células proliferadas para detener o inhibir la proliferación a un tiempo deseado, o puede administrarse sistémicamente para detener o inhibir la proliferación celular.

Las enfermedades las cuales se caracterizan por proliferación celular anormal que pueden tratarse o prevenirse por medio de la presente invención incluyen trastornos proliferativos de vaso sanguíneo, trastornos fibróticos, trastornos arterioescleróticos y diversos cánceres.

Los trastornos de proliferación de vaso sanguíneo se refieren a trastornos angiogénicos y vasculogénicos que generalmente resultan en la proliferación anormal de vasos sanguíneos. La formación y extensión de los vasos sanguíneos, o vasculogénesis y angiogénesis, respectivamente, juegan papeles importantes en una variedad de procesos fisiológicos tales como desarrollo embrionario, formación de corpus luteum, cicatrización de heridas y regeneración de órganos. También juegan un papel de pivote en el desarrollo de cáncer. Otros ejemplos de trastornos proliferativos de vaso sanguíneo incluyen artritis, donde los vasos sanguíneos capilares nuevos invaden las articulaciones y destruyen el cartílago, las enfermedades oculares tales como retinopatía diabética, donde los nuevos capilares en la retina invaden el vítreo, sangran y provocan ceguera y glaucoma neovascular.

Otro ejemplo de neovascularización anormal está asociada con tumores sólidos. Se establece nuevamente que el crecimiento no restringido de tumores es dependiente en angiogénesis y tal inducción de angiogénesis por liberación de factores angiogénicos puede ser una etapa importante en la carcinogénesis. Por ejemplo, el factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF) se libera por diversas células de cáncer y juegan un papel crucial en angiogénesis de cáncer. La demostración de que ciertos tumores animales regresan cuando la angiogénesis se inhibe, ha proporcionado la evidencia más obligatoria para el papel de angiogénesis en el crecimiento del tumor. Otros cánceres que se asocian con neovascularización incluyen hemangioendoteliomas, hemangiomas y sarcoma de Kaposi.

La proliferación de células de músculo liso vascular y endotelial es la principal característica de neovascularización. La invención es útil para inhibir tal proliferación, y por lo tanto inhibe o detiene en conjunto la progresión de la condición angiogénica la cual depende completa o en parte de tal neovascularización. La invención es particularmente útil cuando la condición tiene un elemento adicional de proliferación de célula de músculo liso vascular o endotelial que no necesariamente se asocia con la neovascularización. Por ejemplo, la psoriasis puede involucrar adicionalmente proliferación celular endotelial que es independiente de la proliferación celular endotelial asociada con neovascularización. De forma similar, un tumor sólido el cual requiere neovascularización para crecimiento continuo también puede ser un tumor de células de músculo liso vascular o endotelial. En este caso, el crecimiento de las células de tumor por sí mismas, así como la neovascularización, se inhibe por los compuestos descritos en la presente.

La invención también es útil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos fibróticos tales como fibrosis y otras complicaciones médicas de fibrosis las cuales resultan en completa o en parte de la proliferación de fibroblastos. Las condiciones médicas que involucran fibrosis (diferentes a aterosclerosis, discutidas a continuación) incluye adhesión de tejidos indeseable resultando de cirugía o lesión.

Otros trastornos proliferativos de células los cuales pueden tratarse por medios de la invención incluyen condiciones arterioescleróticas. La arterioesclerosis es un término usado para describir un espesador y endurecedor de la pared arterial. Una condición arterioesclerótica como se usa en la presente significa aterosclerosis clásica, aterosclerosis acelerada, lesiones ateroscleróticas y cualesquiera otras condiciones arterioescleróticas caracterizadas por proliferación celular de músculo liso vascular y/o endotelial indeseable, incluyendo complicaciones vasculares de diabetes.

La proliferación de células de músculo liso vascular es una característica patológica principal en aterosclerosis clásica. Se cree que la liberación de factores de crecimiento de células endoteliales estimula la proliferación de músculo liso subíntimo el cual, en turno, reduce el calibre y finalmente obstruye la arteria. La invención es útil para inhibir tal proliferación, y por lo tanto para retardar el comienzo de, inhibir la progresión de, o aún claudicar la progresión de tal proliferación y la condición aterosclerótica asociada.

La proliferación de células de músculo liso vascular produce la aterosclerosis acelerada, la cual es la principal razón para la falla de trasplantes del corazón que no son rechazados. Esta proliferación se cree también que está mediada por factores de crecimiento, y puede resultar finalmente en obstrucción de las arterias coronarias. La invención es útil al inhibir tal obstrucción y reducir el riesgo de, o aún prevenir, tales insuficiencias.

La lesión vascular también puede resultar en proliferación celular de músculo liso vascular y endotelial. La lesión puede causarse por cualquier número de eventos traumáticos o intervenciones, incluyendo cirugía vascular y angioplastia de globo. La restenosis es la principal complicación de la angioplastia de globo exitosa de las arterias coronarias. Se considera que se causa por la liberación de factores de crecimiento como un resultado de lesión mecánica a las células endoteliales que revisten las arterias coronarias. De esta manera, al inhibir la proliferación de células de músculo liso y endotelial indeseado, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para retardar, o aún evitar, el comienzo de la restenosis.

Otras condiciones ateroscleróticas las cuales pueden tratarse o prevenirse por medio de la presente invención incluyen enfermedades de las paredes arteriales que involucran la proliferación de células de músculo liso vascular y/o endoteliales, tales como complicaciones de diabetes, glomeruloesclerosis diabéticas y retinopatía diabética.

Los compuestos descritos en la presente también son agentes antineoplásticos potentes y son por lo tanto útiles en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir diversos tipos de enfermedades neoplásticas. Las enfermedades neoplásticas las cuales pueden tratarse por medio de la presente invención incluyen, pero no se limita a, cáncer de tracto biliar; cáncer de cerebro, incluyendo glioblastomas y meduloblastomas; cáncer de mama; cáncer cérvico; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer esofagal; cáncer gástrico; neoplasmas hematológicos, incluyendo leucemia linfocítica y mielógena aguda y crónica, mieloma múltiple, SIDA asociado con leucemias y linfoma de leucemia de célula T en adultos; neoplasmas intraepiteliales, incluyendo enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget; cáncer hepático; cáncer pulmonar; linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin y linfomas linfocíticos; neuroblastomas; cáncer oral, incluyendo carcinoma de célula escamosa; cáncer de ovarios; incluyendo aquellos que resultan de células epiteliales, células estromales, células germinales y células mesenquimales; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer rectal; sarcomas, incluyendo leiomioma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma; cáncer de piel, incluyendo melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer basocelular y cáncer de célula escamosa; cáncer testicular, incluyendo tumores germinales (seminoma; no seminoma (teratomas, coriocarcinomas)), tumores estromales y tumores de célula germinal; cáncer de tiroides, incluyendo adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular; y cáncer renal incluyendo adenocarcinoma y tumor de Wilms.

Los compuestos de la invención son útiles en la preparación de un medicamento para tratar cánceres dependientes de hormona y no dependientes de hormona. También son útiles con cáncer de próstata y mama. Son útiles además con cepas de cáncer resistentes a fármacos múltiples.

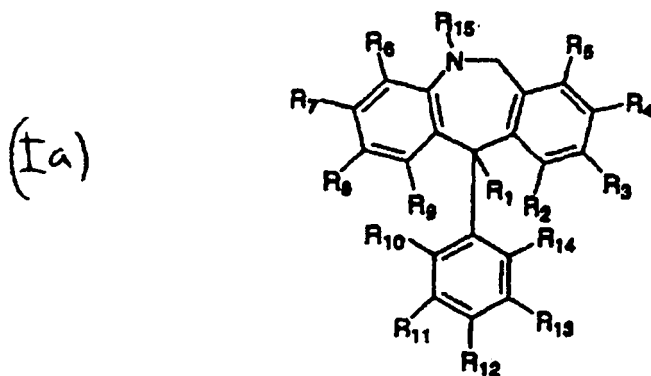
Además de los trastornos particulares enumerados arriba, la invención también es útil en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades dermatológicas incluyendo queloides, cicatrices hipertróficas, dermatitis seborréica, infección del virus de papiloma (por ejemplo, produciendo verruca vulgaris, verruca plantaris, verruca plan, condilomata, etc.), eczema y lesiones precancerosas epiteliales tales como queratosis actínica, otras enfermedades inflamatorias incluyendo glomerulonefritis proliferativa; lupus eritematoso; escleroderma; artritis temporal; obliteranos tromboangitis; síndrome de ganglio linfático mucocutáneo; y otras patologías mediadas por los factores de crecimiento incluyendo leiomiomas uterinas.

Los compuestos y usos de la invención proporcionan innumerables ventajas sobre agentes y métodos comúnmente usados para tratar enfermedad de drepanocitos y/o trastornos proliferativos de células. Los compuestos y usos de la invención también proporcionan innumerables ventajas sobre el tratamiento de enfermedad de drepanocitos y/o trastornos proliferativos de célula con Clotrimazol u otros agentes antimicóticos. Por ejemplo, muchos de los compuestos de la invención son más potentes que el Clotrimazol en pruebas *in vitro*, y por lo tanto pueden proporcionar ventajas terapéuticas consecuenciales en determinantes clínicos.

Más significativamente, los compuestos de la invención tienen toxicidad reducida como se compara con Clotrimazol y otros agentes antimicóticos. Para Clotrimazol, es bien conocido que la porción imidazol es responsable de inhibir un rango amplio de reacciones catalizadas por isozima P-450 de citocromo, las cuales constituyen sus efectos toxicológicos principales (Pappas and Franklin, 1993, Toxicology 80:27-35; Matsuura *et al.*, 1991, Biochemical Pharmacology 41:1949-1956). Los análogos y metabolitos de Clotrimazol no inducen a P-450 de citocromo (Matsuura *et al.*, 1991, Biochemical Pharmacology 41:1949-1956), y por lo tanto no porta toxicidad de Clotrimazol.

5.1 Los compuestos

Los compuestos los cuales son capaces de inhibir el canal de Gardos y/o proliferación celular mamífera de acuerdo a la invención son generalmente compuestos 11-fenil dibenzazepina sustituidos. En una modalidad preferida,



en donde

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', halógeno o trihalometilo;

ES 2 293 699 T3

R₃ es -R', -OR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₄, es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', halógeno o trihalometilo o, cuando se toman junto con R₃, es arileno (C₆-C₂₀);

5 cada uno de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

10 cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

15 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) y trihalometilo.

20 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos son aquellos de la estructura (I) en donde los calcógenos son cada uno oxígeno.

En otra modalidad preferida, los compuestos son aquellos de la estructura (I) en donde los halógenos son cada uno independientemente -F, -Cl, -Br o I.

25 En otra modalidad preferida, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son cada uno independientemente (C₁-C₃) y/o los grupos arilo son fenilo y/o los grupos arileno son benceno.

En otra modalidad preferida, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₃ son cada uno independientemente -R'.

30 En otra modalidad preferida, el arilo y alcarilo sustituido son mono sustituidos.

En otra modalidad preferida, R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)NR''₂.

35 En otra modalidad preferida de la invención de la invención, los compuestos son aquellos de la fórmula estructural (I) en donde:

40 R₁ es -R' o arilo (C₆-C₂₀);

R₂ es -R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₄, es arileno (C₆-C₂₀);

45 R₄ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₃, es arileno (C₆-C₂₀);

cada uno de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R' y halógeno;

50 R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

Cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

55 Cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -CN, -OR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆).

60

En otra modalidad preferida, los compuestos son aquellos de la fórmula (I) en donde:

65 R₁ es -R' o arilo (C₆-C₁₀);

R₂ es -R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₄, es arileno (C₆-C₁₀);

ES 2 293 699 T3

R₄ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₃, es arileno (C₆-C₁₀);

cada uno de R₅, R₆ y R₇ es H;

5 R₈ es -R', F, Cl, Br o I;

cada uno de R₉, R₁₀ y R₁₁ es H;

10 R₁₂ es -R', F, Cl, Br o I;

R₁₃ es H;

R₁₄ es R', F, Cl, Br o I;

15 R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃);

20 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃), alquinilo (C₁-C₃), arilo (C₆-C₁₀), arilo sustituido (C₆-C₁₀), alcarilo (C₆-C₁₃) y alcarilo sustituido (C₆-C₁₃); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -OR', -NO₂, -NR'R', F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃).

25

Todavía en otra modalidad preferida, los compuestos son aquellos de la fórmula estructural (I) en donde:

R₁ es -R' o fenilo;

30

R₂ es -R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₄, es benceno;

35 R₄ es -R' o -OR' o, cuando tomado junto con R₃, es benceno;

cada uno de R₅, R₆ y R₇, es H;

R₈ es -R', -Cl o -Br;

40

cada uno de R₉, R₁₀ y R₁₁ es H;

R₁₂ es -R', F o Cl;

45 R₁₃ es H;

R₁₄ es R' o Cl;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NHR'', -C(O)C(O)R'' o -C(O)C(O)OR'';

50

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃);

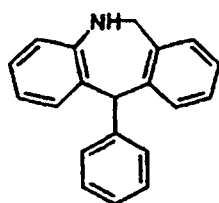
55 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃), alquinilo (C₁-C₃), arilo (C₆-C₁₀), arilo mono-sustituido (C₆-C₁₀), alcarilo (C₆-C₁₃) o alcarilo mono-sustituido (C₆-C₁₃); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -OR', -NO₂, -NR'R', Cl, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃).

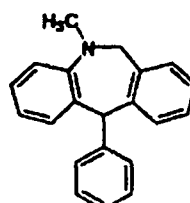
60

65

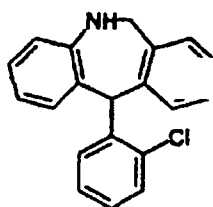
Todavía en otra modalidad preferida, los compuestos de la invención son como siguen:



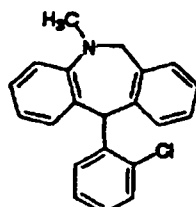
(1)



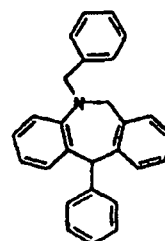
(2)



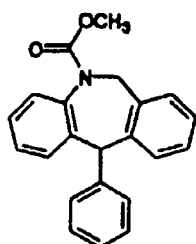
(3)



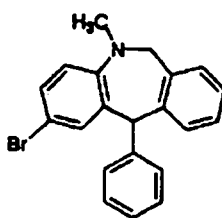
(4)



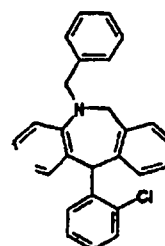
(5)



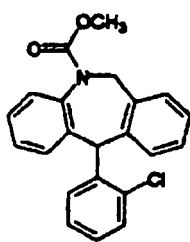
(6)



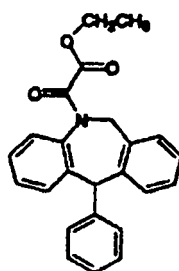
(7)



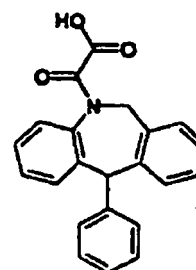
(8)



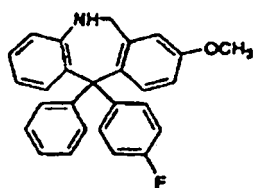
(9)



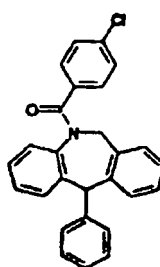
(10)



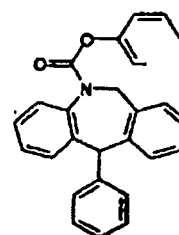
(11)



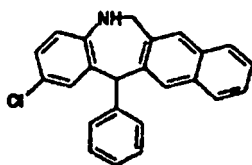
(12)



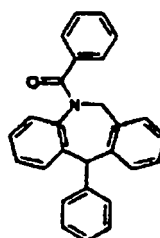
(13)



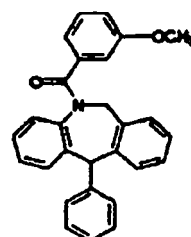
(14)



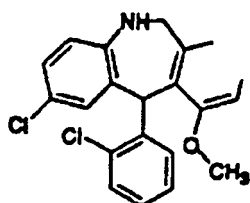
(15)



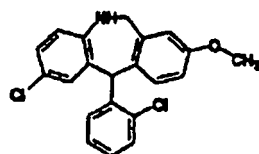
(16)



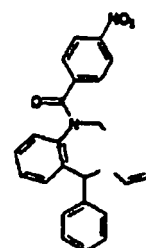
(17)



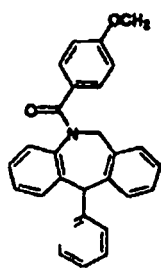
(18)



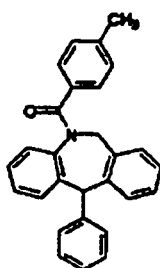
(19)



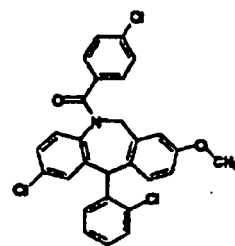
(20)



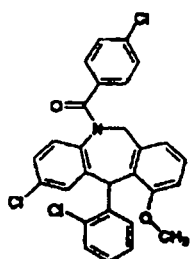
(21)



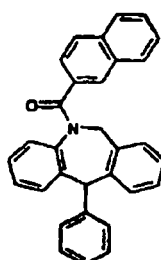
(22)



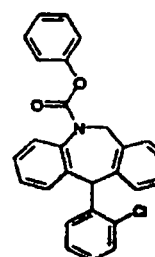
(23)



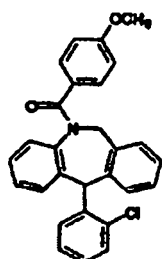
(24)



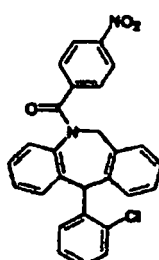
(25)



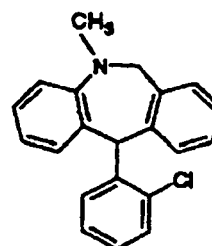
(26)



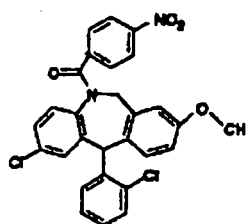
(27)



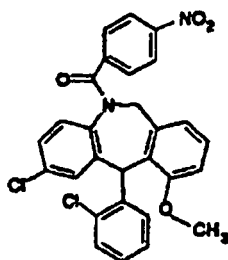
(28)



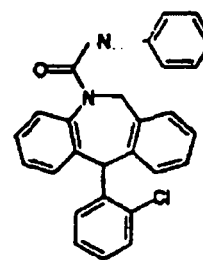
(29)



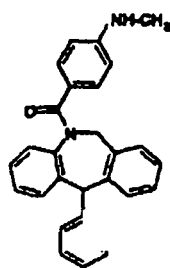
(30)



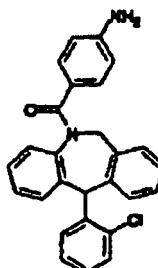
(31)



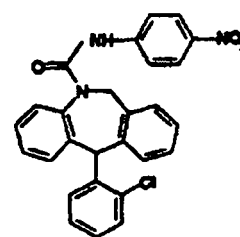
(32)



(33)



(34)



(35)

Aún en otra modalidad preferida, los compuestos son aquellos de la fórmula estructural (I), con la condición de que cuando R_1 y R_{15} son cada uno R' , al menos uno de $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ o R_{14} es diferente a $-R'$, R_8 es diferente a $-R'$ o halógeno y al menos tres de R_2, R_3, R_4 y R_5 son diferentes a $-OR'$.

Aún en otra modalidad preferida, los compuestos son aquellos de la fórmula estructural (I), con la condición de que cuando R_1 y R_{15} son cada uno H, al menos uno de $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ o R_{14} , es diferente a H, R_8 es diferente a H o Cl y al menos tres de R_2, R_3, R_4 y R_5 son diferentes de OCH_3 .

En una modalidad preferida final, los compuestos de la invención no son 11-fenil-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina, 11-fenil-9-halo-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 11-fenil-9-cloro-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 11-fenil-5,6-dihidro-1,2,3-trialcoxi-11H-dibenz[b,e]azepina, 11-fenil-5,6-dihidro-1,2,3-trimetoxi-11H-dibenz[b,e]azepina, 11-fenil-5,6-dihidro-2,3,4-trialcoxi-11H-dibenz[b,e]azepina y/o 11-fenil-5,6-dihidro-2,3,4-trimetoxi-11H-dibenz[b,e]azepina.

Las fórmulas químicas referidas en la presente pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo estereo o isomerismo geométrico. Como los dibujos de la fórmula dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las formas isoméricas geométricas, enantiomérica, isomérica, conformacional, tautomérica posible, deberá entenderse que la invención abarca cualesquiera formas tautoméricas, conformacionales isoméricas, isoméricas enantioméricas o geométricas las cuales muestran actividad biológica o farmacológica como se describe en la presente.

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de ácidos libres, bases libres o sales farmacéuticamente efectivas de los mismos. Tales sales pueden prepararse fácilmente al tratar un compuesto con un ácido apropiado. Tales ácidos incluyen, a manera de ejemplo y sin limitación, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálidos (clorhídrico, bromhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propanoico, ácido 2-hidroxiacético, ácido 2-hidroxiopropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido propandiolico, ácido butandioico, etc. De forma inversa, la sal puede convertirse en la forma de base libre por el tratamiento con álcali.

Además de los compuestos descritos arriba y sus sales farmacéuticamente aceptables, la invención puede emplear, donde aplique, forma solvatadas así como formas no solvatadas de los compuestos (por ejemplo, formas hidratadas).

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse por cualesquiera procesos conocidos para aplicarse a la preparación de compuestos químicos. Los procesos adecuados son bien conocidos en la técnica. Los procesos preferidos se ilustran por los ejemplos representativos. Los métodos adicionales se describen en US 6,201,120, con el nombre de Moussa *et al.*, titulada "SYNTHESIS OF 11-ARYL-5,6-DIHYDRO-11H[b,e]AZEPINES", la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse comercialmente o por procedimientos estándar de química orgánica. Adicionalmente, muchos de los compuestos están comercialmente disponibles.

Una actividad y potencia relevante de compuestos individuales como un agente para afectar la deshidratación o deformación de drepanocitos y/o proliferación de células mamíferas puede determinarse usando técnicas estándar. Preferentemente, un compuesto se somete a una serie de selecciones para determinar su actividad farmacológica.

En muchos casos, los compuestos activos de la invención muestran dos actividades farmacológicas: inhibición del canal de Gardos de eritrocitos e inhibición de proliferación de célula mamífera. Sin embargo, en muchos casos, los compuestos de la invención pueden mostrar solamente uno de estas actividades farmacológicas. Cualquier compuesto abarcado por la fórmula (I) el cual muestra al menos una de estas actividades farmacológicas se considera para estar dentro del alcance de la presente invención.

En general, los compuestos activos de la invención son aquellos los cuales inducen al menos alrededor de 25% de inhibición del canal de Gardos de eritrocitos (medido a alrededor de 10 μ M) y/o alrededor de 25% de inhibición de proliferación de células mamíferas (medido a alrededor de 10 μ M), como se mide usando ensayos *in vitro* que son conocidos comúnmente en la técnica (ver, por ejemplo, Brugnara *et al.*, 1993, J. Biol. Chem. 268 (12): 8760-

8768; Benzaquen *et al.*, 1995, Nature Medicine 1:534-540). Alternativamente, o además, los compuestos activos de la invención generalmente tendrán un IC₅₀ (concentración de compuesto que proporciona 50% de inhibición) para inhibición del canal de Gardos de menos que alrededor de 10 μ M y/o un IC₅₀ para la inhibición de proliferación celular de menos de alrededor de 10 μ M, como se mide usando ensayos *in vitro* que son comúnmente conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Brugnara *et al.*, 1993, J. Biol. Chem. 268 (12):8760-8768; Benzaquen *et al.*, 1995, Nature Medicine 1:534-540).

Los compuestos activos representativos de conformidad a la invención incluyen los compuestos 1 hasta 35, como se ilustra arriba.

En ciertas modalidades de la invención, los compuestos los cuales exhiben solamente una actividad farmacológica, o un alto grado de una actividad, puede preferirse. Así, cuando el compuesto se usa en los métodos para tratar o prevenir la enfermedad del drepanocito, o en los métodos para reducir la deshidratación del drepanocito y/o detener la presencia de formación de drepanocitos en eritrocitos o deformación *in situ*, se prefiere que el compuesto muestre al menos alrededor de 75% de inhibición del canal de Gardos (mide alrededor de 10 μ M) y/o tiene un IC₅₀ para la inhibición del canal de Gardos de menos de alrededor de 1 μ M, con al menos alrededor de 90% de inhibición y/o un IC₅₀ de menos de alrededor de 0.1 μ M siendo particularmente preferido. Aun más preferidos son los compuestos los cuales encuentran el % de inhibición y criterio IC₅₀.

Los compuestos ejemplares preferidos para el uso en la inhibición del canal de Gardos y la enfermedad del drepanocito incluyen los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 18, 29 y 35, con los compuestos 2, 3, 4, 6, 9, 29 y 35 siendo particularmente preferidos.

Cuando el compuesto se usa para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal o en métodos para inhibir la proliferación celular *in situ*, es preferible que el compuesto muestre al menos alrededor de 75% de inhibición de la proliferación celular inducida por mitógenos (medida a alrededor de 10 μ M) y/o tiene un IC₅₀ de proliferación celular de menos de alrededor de 3.5 μ M, con al menos alrededor de 90% de inhibición y/o un IC₅₀ de menos de alrededor de 1 μ M siendo particularmente preferido. Aun más preferidos son los compuestos los cuales encuentran el % de inhibición y criterio IC₅₀.

Los compuestos ejemplares preferidos para uso en inhibir la proliferación celular del mamífero o por el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal incluyen los compuestos 2, 3, 4, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 y 34, con los compuestos 14, 26, 28, 29, 30 y 31 siendo particularmente preferido.

5.2 Formulación y vías de administración

Los compuestos descritos en la presente, o sales de adición o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede liberar a un paciente usando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración por inhalación, transdérmica, oral, rectal, transmucosal, intestinal y parenteral, incluyendo inyecciones intramuscular, subcutánea e intravenosa.

Los compuestos descritos en la presente, o sales y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse simplemente, en combinación con otros compuestos de la invención, y/o en cócteles combinados con otros agentes terapéuticos. Por supuesto, la elección de los agentes terapéuticos que pueden co-administrarse con los compuestos de la invención deberá depender, en parte, en la condición a tratarse.

Por ejemplo, para la enfermedad del drepanocito, los compuestos de la invención pueden administrarse en cócteles que contienen agentes usados para tratar el dolor, infección y otros síntomas y efectos colaterales comúnmente asociados con la enfermedad de células falciformes. Tales agentes incluyen, por ejemplo, analgésicos, antibióticos, etc. Los compuestos pueden también administrarse en cócteles que contienen otros agentes que se usan comúnmente para tratar la enfermedad del drepanocito, incluyendo derivados de butirato y butirato (Perrine *et al.*, 1993, N. Engl. J. Med. 328(2): 81-86); hidroxiiurea (Charache *et al.*, 1995, N. Engl. J. Med. 323(20): 1317-1322); eritropoyetina (Goldberg *et al.*, 1990, N. Engl. J. Med. 323(6): 366-372); y sales de dieta tales como magnesio (De Franceschi *et al.*, 1996, Blood 88(648a):2580).

Para el tratamiento de cáncer, los compuestos pueden administrarse en cócteles que contienen otros agentes anti-cáncer y/o agentes potenciadores suplementarios. Los compuestos pueden también administrarse en cócteles que contienen agentes que tratan los efectos colaterales de terapia de radiación, tales como anti-eméticos, protectores de radiación, etc.

Los fármacos anti-cáncer que pueden co-administrarse con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, Aminoglutetimida; Asparaginasa; Bleomicina; Busulfano; Carboplatina; carmustina (BCNU); Clorambucilo; Cisplatina (cis-DDP); Ciclofosfamida; HCl citarabina; Dacarbazina; Dactinomicina; HCl daunorubicina; HCl doxorubicina; Estramustina fosfato de sodio; Etopósido (VP-16); Floxuridina; Fluorouracilo (5-FU); Flutamida; Hidroxiiurea (hidroxicarbamida); Ifosfamida; Interferón Alfa-2a, Alfa 2b, Acetato de lueprolido (Análogo del factor de liberación LHRH); Lomustina (CCNU); HCl meclorotamina (mostaza de nitrógeno); Melfalano; Mercaptopurina; Mesna; Metotrexato (MTX); Mitomicina; Mitotano (o.p'-DDD); HCl mitoxantrona; Octreotida; Plicamicina; HCl procarbazona;

Estreptozocina; Citrato de tamoxifen; Tioguanina; Tiotepa; Sulfato de vinblastina; Sulfato de vincristina; Amsacrina (m-AMSA); Azacitidina; Hexametilmelamina (HMM); Interleucina 2; Mitoguazona (metil-GAG; metil glioxal bis-guanilhidrazona; MGBG); Pentostatina; Semustina (metil-CCNU); Teniposido (VM-26); paclitaxel y otros taxanos; y Sulfato de vindesina.

5

Los agentes potenciadores suplementarios que pueden co-administrarse con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, fármacos anti-depresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina, amitriptilina, clomipramina, trimipramina, doxepina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina y maprotilina); fármacos anti-depresivos y no tricíclicos (por ejemplo, sertralina, trazodona y citalopram); antagonistas del Ca^{++} (por ejemplo, verapamil, nifedipina, nitrendipina y caroverina); Amfotericina (por ejemplo, Tween 80 y maleato de perhexilina); Análogos de triparanol (por ejemplo, tamoxifeno); fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina); fármacos antihipertensivos (por ejemplo, reserpina); Reductores de tiol (por ejemplo, butionina y sulfoximina); y leucovorina de calcio.

10

El compuesto o compuestos activos pueden administrarse *per se* o en la forma de una composición farmacéutica en donde el compuesto activo se mezcla con uno o más portadores, excipiente o diluyentes farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas para uso de conformidad con la presente invención pueden formularse en una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares los cuales facilitan el proceso del compuesto activo en preparaciones las cuales pueden usarse farmacéuticamente. La formulación particular depende de la vía de administración elegida.

15

Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles tales como la solución Hanks, solución Ringer, o solución amortiguadora salina fisiológica. Para la administración transmucosal, los penetrantes apropiados para la barrera a permearse se usan en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

20

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente por combinar el compuesto activo con los portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, mezclas espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral a un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtener el excipiente sólido, opcionalmente moler una mezcla resultante y procesar la mezcla de gránulos, después de agregarse los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sucrosa, manitol, o sorbitol; las preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, los agentes desintegrantes pueden usarse, tales como la polivinil pirrolidona de ligadura cruzada, agar, o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

25

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones de azúcar concentradas pueden usarse, las cuales pueden opcionalmente contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilén glicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. El material colorante o pigmentos pueden agregarse a las tabletas o recubrimiento de grageas para la identificación o caracterizar las diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.

30

Las preparaciones farmacéuticas las cuales pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de presión hechas de gelatina, así como suaves, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de presión pueden contener los ingredientes activos en la mezcla con rellenos tales como lactosa, enlazadores tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas suaves, el compuesto activo puede disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilén glicoles líquidos. Además, los estabilizadores pueden agregarse. Todas las formulaciones para la administración oral deberán ser en dosis adecuadas para tal administración.

35

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomarse en la forma de tabletas o pastillas formuladas en manera convencional.

40

Para la administración por inhalación, los compuestos para uso de conformidad a la presente invención se liberan convenientemente en la forma de una presentación de rocío en aerosol de empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelante adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosis puede determinarse por proporcionar una válvula para liberar una cantidad determinada. Las cápsulas y cartuchos de por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador puede formularse por contener una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

45

Los compuestos pueden formularse por la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en una forma de unidad de dosis, por ejemplo, en ampolletas o en contenedor de múltidosis, con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

50

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en la forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones del compuesto activo pueden prepararse como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, o ésteres de ácido graso sintético, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias las cuales incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes los cuales incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de las soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en la forma de polvo por constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirogeno estéril, antes de usarse.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Además en las formulaciones descritas previamente, los compuestos pueden también formularse como una preparación de base. Tales formulaciones de larga duración pueden administrarse por implantación o liberación transcutánea (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente), inyección intramuscular o una parche transdérmica. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de ión intercambiables, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender sólidos adecuados o portadores de fase de gel o excipientes. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversas azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilen glicoles.

5.3 Dosis efectivas

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso con la presente invención incluyen composiciones en donde el ingrediente activo se contiene en una cantidad terapéuticamente efectiva, esto es, en una cantidad efectiva para llevar a cabo su propósito propuesto. Por supuesto, la cantidad actual efectiva para una aplicación particular deberán depender, *inter alia*, en la condición a tratar. Por ejemplo, para uso en reducir la deshidratación del drepanocito y/o detener la presencia de eritrocito enfermizo o distorsión *in situ*, tales composiciones deberán contener una cantidad del ingrediente activo efectivo para llevar a cabo este resultado. Para uso en inhibir la proliferación celular, tales composiciones deberán contener una cantidad del ingrediente activo efectivo para llevar a cabo este resultado. Para uso en el tratamiento de la enfermedad del drepanocito o trastornos caracterizados por proliferación celular anormal, tales composiciones deberán contener una cantidad del ingrediente activo efectivo para, *inter alia*, prevenir el desarrollo de o aliviar la existencia de síntomas de o prolongar la supervivencia de, el paciente a tratar. Para uso en el tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva además incluyen la cantidad del compuesto la cual arresta o regresa el crecimiento de un tumor. La determinación de una cantidad efectiva está bien dentro de las capacidades de aquellos de habilidad en la técnica, especialmente a la luz de la presente descripción detallada.

Para cualquier compuesto descrito en la presente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede inicialmente determinarse de los arreglos del cultivo celular. Las concentraciones de plasma objetivo deberán ser aquellas concentraciones de los compuestos que son capaces de inducir al menos alrededor de 25% de inhibición del canal de Gardos y/o al menos alrededor de 25% de inhibición de la proliferación celular en ensayos de cultivo celular, dependiendo, por supuesto, en la aplicación deseada particular. Las concentraciones de plasma objetivo de los compuestos que son capaces de inducir al menos alrededor de 50%, 75%, o aun 90% o más inhibición del canal de Gardos y/o proliferación celular en los ensayos de cultivo celular se prefieren. El porcentaje de inhibición del canal de Gardos y/o proliferación celular pueden monitorearse para evaluar los apropiados de la concentración del fármaco plasma llevada a cabo, y las dosis puede ajustarse hacia arriba y hacia abajo para llevar a cabo el porcentaje deseado de inhibición.

Las cantidades terapéuticamente efectivas para uso en humanos pueden también determinarse de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para humano puede formularse para llevar a cabo una concentración circular que se encuentra efectiva en animales. Un modelo animal particularmente útil para la enfermedad del drepanocito es el modelo de ratón SAD (Trudel *et al.*, 1991, EMBO J. 11: 3157-3165). Los modelos animales útiles para enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal son bien conocidos en la técnica. En particular, las siguientes referencias proporcionan modelos animales adecuados para los xenoinjertos de cáncer (Corbett *et al.*, 1996, J. Exp. Ther. Oncol. 1:95-108; Dykes *et al.*, 1992, Contrib. Oncol. Basel. Karger 42:1-22), restenosis (Carter *et al.*, 1994, J. Am. Coll. Cardiol. 24(5):1398-1405), aterosclerosis (Zhu *et al.*, 1994, Cardiology 85(6):370-377) y neovascularización (Epstein *et al.*, 1987, Cornea 6(4):250-257). La dosis en humanos puede ajustarse por monitorear la inhibición del canal de Gardos y/o inhibición de proliferación celular y ajusta la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describe arriba.

Una dosis terapéuticamente efectiva puede también determinar los datos humanos para los compuestos en los cuales se conocen que se exhiben las actividades farmacológicamente similares, tales como Clotrimazol y otros antimicóticos (Ver, por ejemplo, Brugnara *et al.*, 1995, JPET 273:266-272; Benzaquen *et al.*, 1995, Nature Medicine 1:534-540; Brugnara *et al.*, 1996, J. Clin. Invest. 97 (5):1227-1234). La dosis aplicada puede ajustarse basada en la biodisponibilidad relativa y potencia del compuesto administrado como se compara con el Clotrimazol.

ES 2 293 699 T3

Se ajusta la dosis para llevar a cabo la máxima eficacia en humanos basados en los métodos descritos arriba y otros métodos como son bien conocidos en la técnica están dentro de las capacidades de alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

- 5 Por supuesto, en el caso de la administración local, la concentración circular sistémica del compuesto administrado no deberá de ser de importancia particular. En tales casos, el compuesto se administra para llevar a cabo una concentración en el área local efectiva para llevar a cabo el resultado propuesto.

- 10 Para uso en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad del drepanocito, incluyendo ambos episodios del drepanocito crónico y crisis del drepanocito agudo, una concentración en la circulación de los compuestos administrados de alrededor de 0.001 μM hasta 20 μM se considera efectiva, con alrededor de 0.1 μM hasta 5 μM se prefiere.

- 15 Las dosis del paciente para la administración oral de los compuestos descritos en la presente, en los cuales el modo preferido de administración para la profilaxis y para el tratamiento de episodios del drepanocito crónico, típicamente en el rango desde alrededor de 80 mg/día hasta 16,000 mg/día, más típicamente desde alrededor de 800 mg/día hasta 8000 mg/día, y más típicamente desde alrededor de 800 mg/día hasta 4000 mg/día. Establecido en los términos del peso corporal del paciente, el rango de dosis típico es desde alrededor de 1 hasta 200 mg/kg/día, más típicamente desde alrededor de 10 hasta 100 mg/kg/día, y más típicamente desde alrededor de 10 hasta 50 mg/kg/día. Establecido en los términos de las áreas de la superficie del cuerpo del paciente, típicamente en el rango de dosis desde alrededor de 40 hasta 8000 mg/m²/día, más típicamente desde alrededor de 400 hasta 4000 mg/m²/día, y más típicamente desde alrededor de 400 hasta 2000 mg/m²/día.

- 20 Para el uso en el tratamiento de trastornos caracterizados por la proliferación celular anormal, incluyendo cáncer, arteriosclerosis y condiciones angiogénicas tales como restenosis, una concentración circular de los compuestos administrados de alrededor de 0.001 μM hasta 20 μM se considera efectivo, con alrededor de 0.1 μM hasta 5 μM siendo preferido.

- 30 La dosis del paciente para la administración oral de los compuestos descritos en la presente por el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos celulares típicamente en el rango desde alrededor de 80 mg/día hasta 16,000 mg/día, más típicamente desde alrededor de 800 mg/día hasta 8000 mg/día, y más típicamente desde alrededor de 800 mg/día hasta 4000 mg/día. Establecido en los términos del peso corporal del paciente, rangos de dosis típico desde alrededor de 1 hasta 200 mg/kg/día, más típicamente desde alrededor de 10 hasta 100 mg/kg/día, y más típicamente desde alrededor de 10 hasta 50 mg/kg/día. Establecido en los términos de las áreas de superficie del cuerpo del paciente, rangos de dosis típicos desde alrededor de 40 hasta 8000 mg/m²/día, más típicamente desde alrededor de 400 hasta 4000 mg/m²/día, y más típicamente desde alrededor de 400 hasta 2000 mg/m²/día.

- 40 Para otros modos de administración, la cantidad de dosis e intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar los niveles de plasma del compuesto administrados efectivos para la indicación clínica particular a ser tratada. Por ejemplo, si la crisis del drepanocito aguda es la manifestación clínica más dominante, un compuesto de conformidad a la invención puede administrarse en concentraciones relativamente altas múltiples veces por día. Alternativamente, si el paciente muestre solamente crisis del drepanocito periódica en una base infrecuente o periódica o irregular, este puede ser más deseable para administrar un compuesto de la invención en concentraciones mínimas efectivas y para usar un régimen menos frecuente de administración. Esto deberá proporcionar un régimen terapéutico que es proporcional con la severidad del estado de enfermedad del drepanocito.

- 45 Para el uso en el tratamiento de cánceres tumorigénicos, los compuestos pueden administrarse antes de, durante o después del removido quirúrgico del tumor. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse al tumor por medio de inyección en la masa del tumor previo a la cirugía en una dosis sencilla o severa. El tumor, o tanto como sea posible del tumor, puede entonces removerse quirúrgicamente. Las dosis adicionales del fármaco en el sitio del tumor pueden aplicarse después del removido. Alternativamente, el removido quirúrgico de tanto como sea posible del tumor puede preceder la administración de los compuestos en el sitio del tumor.

- 50 Combinado con las enseñanzas proporcionadas en la presente, por elegir entre los diversos compuestos activos y factores de peso tales como potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, severidad de los efectos colaterales adversos y modo de administración preferido, un régimen de tratamiento terapéutico o profiláctico efectivo puede planearse sin causar toxicidad substancial y todavía es completamente efectivo para tratar síntomas clínicos demostrados por el paciente particular. Por supuesto, muchos factores son importantes en determinar un régimen terapéutico adecuado por una indicación particular o paciente. Diversas indicaciones tales como cáncer pueden autorizar la administración de dosis altas como se compara con menos indicaciones diversas tales como la enfermedad del drepanocito.

5.4 Toxicidad

- 65 La relación entre la toxicidad y efecto terapéutico para un compuesto particular es su índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ (la cantidad del compuesto mortal en 50% de la población) y ED₅₀ (la cantidad del compuesto efectivo en 50% de la población). Los compuestos exhiben índices terapéuticos altos preferidos. Los datos del índice terapéutico obtenidos de los ensayos de cultivo celular y/o estudios de animales pueden usarse en formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de tales compuestos preferiblemente se demuestra dentro

de un rango de concentraciones de plasma que incluyen el ED₅₀ con poca o sin toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosis empleada y la vía de la administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y dosis puede elegirse por el individuo físico en vista de la condición del paciente. (Ver por ejemplo, Fingl *et al.*, 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1 pl).

La invención se ha descrito, los siguientes ejemplos se intentan para ilustrar, no limitar, la invención.

6. Ejemplo

10 Síntesis del compuesto

Este ejemplo demuestra métodos generales para sintetizar los compuestos de la invención, así como método preferidos para sintetizar ciertos compuestos ejemplares de la invención. En todos los esquemas de reacción descritos en la presente, los materiales de partida adecuados son ya sea comercialmente disponibles o fácilmente obtenibles usando técnicas estándar de síntesis orgánica. Cuando sea necesario, los grupos adecuados y esquemas de reacción para proteger las diversas funcionalidades son bien conocidas en la técnica, y pueden encontrar, por ejemplo, en Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, New York, 1994 and Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1991.

En las figuras 1 y 2, los diversos sustituyentes son como se definen por la estructura (I).

6.1 Síntesis de 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepinas

Este ejemplo proporciona un método general para sintetizar los compuestos de 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina substituidos de conformidad a la invención. Un esquema de reacción general se proporciona en la figura 1. En la figura 1, R₂-R₁₅ son como se define previamente por la fórmula estructural (I).

Se hace referencia a la figura 1, una mezcla de una 2-aminobenzofenona 100 apropiadamente substituida (1 equivalente), un cloruro de bencilo 102 apropiadamente substituido (1 equivalente), carbonato de potasio (2 equivalentes) y yoduro de sodio (1 equivalente) en acetonitrilo se puso a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua luego se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente seguido por cromatografía de columna da el derivado de N-alquil-2-aminobenzofenona substituido 104 en alrededor de 55-80% de rendimiento.

El derivado N-alquil-2-aminobenzofenona substituido 104 (1 equivalente) se disuelve en una mezcla 3:1 de tetrahydrofurano:metanol. El borohidruro de sodio (10 equivalentes) se agrega lentamente y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se apaga por agregar una solución de ácido clorohídrico acuoso 2N. La mezcla de reacción se neutraliza por agregar una solución de hidróxido de sodio acuoso 4N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente seguido por cromatografía de columna da el derivado de alcohol N-alquil-2-amino-bencilo substituido 106 en alrededor de 40-60% de rendimiento.

Una mezcla del derivado de alcohol N-alquil-2-amino-bencilo substituido 106 (1 equivalente), pentóxido de fósforo (5 equivalentes) y ácido metansulfónico (5 equivalentes) en diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se neutraliza por agregar carbonato de sodio acuoso y luego se extrae con diclorometano. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente seguido por cromatografía de columna da el derivado de 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina substituido 108 en alrededor de 45-70% de rendimiento.

El derivado de 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina substituido 108 (1 equivalente) se combina con carbonato de potasio (3.5 equivalentes) y alquilo o haluro de acilo (3 equivalentes) en acetonitrilo y se agita a temperatura ambiente durante dos días. El agua se agrega y la mezcla se agita durante 15 min., a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La evaporación del solvente dio el producto crudo como un aceite. La titulación del producto de etanol seguido por el lavado con hexano dio el producto de 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina N-substituido puro 110 como un sólido blanco en 30-80% de rendimiento.

Alternativamente, las 11-Aril-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepinas substituidas pueden sintetizarse de materiales de partida apropiados de conformidad a los métodos descritos en Sasakura and Sugawara, 1981, Heterocycles 15:421-425.

6.2 Síntesis de 11-Aril-11-substituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepinas

Este ejemplo proporciona un método general para sintetizar los compuestos 11-Aril-11-substituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepina de conformidad a la invención. Un esquema de reacción general se proporciona en la figura 2. En la figura 2, R₁-R₁₅ son como se definen previamente por la fórmula estructural (I).

Se hace referencia a la figura 2, el derivado de N-alquil-2-aminobenzofenona substituido 104 se prepara como se describe en la sección 6.1, *supra*. A una solución (0.25 M) de un reactivo grignard apropiado en dietil éter a -40°C se

agrega una solución (0.1 M) del derivado de N-alkil-2-aminobenzofenona sustituido 104 en dietil éter. La mezcla se agita a -40°C durante 30 min., se calienta a temperatura ambiente y se apaga con agua. La extracción con acetato de etilo y evaporación del solvente dio el producto de alcohol crudo 112 como un aceite. El producto de alcohol 112 se purifica por cromatografía de columna para dar el producto del alcohol puro 112 como un sólido blanco en 85-90% de rendimiento.

El compuesto 112 (1 equivalente) se disuelve en diclorometano a 0.5-1.0 M. El pentóxido de fósforo (4 equivalentes) y ácido metan sulfónico (4 equivalentes) se agregan y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La evaporación del solvente seguido por cromatografía de columna dio la 11-Aril-11-sustituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepina 114 en alrededor de 90% de rendimiento.

La 11-Aril-11-sustituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepina 114 puede convertirse a la 11-Aril-11-sustituido-5,6-dihidro-dibenz[b,e]azepina N-sustituido correspondiente 116 como se describe en la sección 6.1, *supra*.

6.3 Síntesis de N-Metoxicarbonil-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (compuesto 9)

Un método preferido de la síntesis de N-metoxicarbonil-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 9) es como sigue: Una mezcla de 0.3 g (0.00098 moles) de 11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 1.08 g (0.0078 moles) de carbonato de potasio y 1.54 g (0.016 moles) de cloroformiato de metilo en 10 mL de acetonitrilo, se pone a reflujo durante 12 horas. La mezcla luego se permite enfriar a temperatura ambiente y se agita con 15 mL de agua durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación dio el producto crudo como un sólido café. La tritución del producto crudo con etanol y el lavado del sólido obtenido con hexano dio 0.172 g (48% de rendimiento) de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 159-161°C.

El producto dio los siguientes datos analíticos: RMN (CDCl₃): δ 3.10 ppm (3H, s, OCH₃); δ 4.45 ppm (1H, d, J=10 Hz, CH₂N); δ 5.48 ppm (1H, s, CH); δ 5.82 ppm (1H, d, J=10 Hz, CH₂N); δ 6.94 ppm (1H, m, Arilo); δ 7.10 ppm (4H, m, Arilo); δ 7.28 ppm (6H, m, Arilo); δ 7.69 ppm (1H, m, Arilo).

6.4 Síntesis de N-Fenoxicarbonil-11-fenil-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 14)

Un método preferido de la síntesis de N-fenoxicarbonil-11-fenil-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 14) es como sigue: Una mezcla de 0.25 g (0.00092 moles) de 11-fenil-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 0.318 g (0.0023 moles) de carbonato de potasio y 0.318 g (0.002 moles) de cloroformiato de fenilo en 10 mL de acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se agita con 15 mL de agua durante 15 minutos y luego se extrae con acetato de etilo (2 x 35 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación dio el producto crudo como un material aceitoso. La tritución del aceite obtenido con etanol luego se lava, esto con hexano dio 0.285 g (80% de rendimiento) de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 155-165°C.

El producto dio los siguientes datos analíticos: RMN (CDCl₃): δ 4.46 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 5.28 ppm (1H, s, CH); δ 5.69 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 6.52 ppm (2H, m, Arilo); δ 6.98 ppm (2H, m, Arilo); δ 7.14 - 7.42 ppm (13H, m, Arilo); δ 7.58 (1H, m, Arilo).

6.5 Síntesis de N-Fenoxicarbonil-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 26)

Un método preferido de la síntesis de N-fenoxicarbonil-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 26) es como sigue: Una mezcla de 0.2 g (0.00065 moles) de 11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 0.18 g (0.0013 moles) de carbonato de potasio y 0.204 g (0.0013 moles) de cloroformiato de fenilo en 10 mL de acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se agita con 15 mL de agua durante 10 minutos y luego se extrae con acetato de etilo (2 x 35 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el solvente se evapora. La tritución del residuo obtenido con etanol luego se lava, esto con hexano dio 0.082 g (30% de rendimiento) de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 95-99°C.

El producto dio los siguientes datos analíticos: RMN (CDCl₃): δ 4.50 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 5.58 ppm (1H, s, CH); δ 5.80 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 6.52 ppm (2H, m, Arilo); δ 7.06 - 7.38 ppm (14H, m, Arilo); δ 7.79 ppm (1H, m, Arilo).

6.6 Síntesis de N-(4'-Nitrobenzoil)-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 28)

Un método preferido de la síntesis de N-(4'-nitrobenzoil)-11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina (Compuesto 28) es como sigue: Una mezcla de 0.2 g (0.00065 moles) de 11-(2'-clorofenil)-5,6-dihidro-11H-dibenz[b,e]azepina, 0.179 g (0.0013 moles) de carbonato de potasio y 0.133 g (0.00072 moles) de cloruro de 4-nitrobenzoilo en 10 mL de acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se agita con 15 mL de agua durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación dio el producto crudo como un sólido espeso. La tritución del producto crudo con etanol y el sólido obtenido lavado con hexano dio 0.148 g (50% de rendimiento) de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 178-181°C.

El producto dio los siguientes datos analíticos: RMN (CDCl₃): δ 4.42 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 5.68 ppm (1H, s, CH); δ 6.36 ppm (1H, d, J=7 Hz, CH₂N); δ 6.52 ppm (3H, m, Arilo); δ 7.06 ppm (3H, m, Arilo); δ 7.12 ppm (1H, m, Arilo); δ 7.26 ppm (6H, m, Arilo); δ 7.79 ppm (3H, m, Arilo).

6.7 Otros compuestos

Otros compuestos de la invención pueden sinterizarse por la modificación de rutina de la síntesis descrita arriba, o por otros métodos que son bien conocidos en la técnica. Los materiales de partida apropiados son comercialmente disponibles o pueden sintetizarse usando métodos de rutina.

7. Ejemplo

Actividad *In Vitro*

Este ejemplo demuestra la habilidad de diversos compuestos ejemplares de la fórmula (I) para inhibir el canal de Gardos de eritrocitos (Ensayo del canal de Gardos) y/o proliferación celular inducida por mitogenos (ensayo mitogénico) *in vitro*. Los ensayos se aplican generalmente por demostrar la actividad *in vitro* de otros compuestos de la fórmula (I).

7.1 Protocolo experimental

El porcentaje de inhibición del canal de Gardos (10 PM compuesto) y el IC₅₀ se determinan como se describe en Brugnara *et al.*, 1993, J. Biol. Chem. 268(12):8760-8768. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular inducida por mitogenos (10 μ M compuesto) y el IC₅₀ se determinan como se describe en Benzaquen *et al.* (1995, Nature Medicine 1: 534-540) con células de fibroblasto de ratón NIH 3T3 (ATCC No. CRL 1658). Otras líneas celulares, por ejemplo, células de cáncer, células endoteliales y fibroblastos, así como muchos otros, pueden usarse en el ensayo de proliferación celular. La selección de una línea celular particular depende en parte en la solicitud deseada, y está bien dentro de las capacidades de alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

7.2 Resultados

Los resultados del experimento se proporcionan en la tabla 1, a continuación. El clotrimazol se reporta para propósitos de comparación.

TABLA 1

DATOS IN VITRO PARA COMPUESTOS EJEMPLARES				
Compuesto	Ensayo mitogenico		Ensayo del canal de Gardos	
	IC ₅₀ (μ M)	Inhibición (%)	IC ₅₀ (μ M)	Inhibición (%)
Clotrimazol	0.626	93.0	0.046	99.3
(1)		56.0	0.775	75.2
(2)	5.20	99.0	1.30	99.0
(3)	2.40	99.0	0.886	97.4

ES 2 293 699 T3

DATOS IN VITRO PARA COMPUESTOS EJEMPLARES				
Compuesto	Ensayo mitogenico		Ensayo del canal de Gardos	
	IC ₅₀ (μM)	Inhibición (%)	IC ₅₀ (μM)	Inhibición (%)
(4)	1.5	89.0	0.384	98.1
(5)		91.0	>10.0	14.4
(6)		87.0	0.236	97.5
(7)	1.60	99.0	>10.0	35.8
(8)	2.20	84.0 0		
(9)	2.10	99.0	0.0850- 0.093	97.3
(10)		53.0	1.533- 1.940	63.0
(11)		32.0	>10.0	9.5
(12)		13.0	>10.0	54.8
(13)	1.7	97.0		0
(14)	0.04	98.0	>10.0	14.8
(15)		40.0	>10.0	9.50
(16)	1.7	99.0	>10.0	0.45
(17)	1.6	99.0	>10.0.	20.6
(18)	2.6	99.0	0.502- 0.692	81.5
(19)	1.6	99.0	>10.0	52.0

DATOS IN VITRO PARA COMPUESTOS EJEMPLARES				
Compuesto	Ensayo mitogenico		Ensayo del canal de Gardos	
	IC ₅₀ (μM)	Inhibición (%)	IC ₅₀ (μM)	Inhibición (%)
(20)	1.7	95.0	>10.0	13.6
(21)	2.7	93.0	>10.0	2.1
(22)	3.6	99.0	>10.0	14.9
(23)		55.0	>10.0	18.2
(24)		89.0	>10.0	32-55
(25)		75.0	>10.0	8.5
(26)	0.04- 0.90	99.0	>10.0	0.8
(27)	2.20	99.0	>10.0	3.0
(28)	0.04- 0.50	99.0		0
(29)	0.800	99.0	0.414- 0.433	95.1
(30)	0.600	99.0	>10	14.6
(31)	0.400	99.0	>10	12.3
(32)	1.100	99.0		0
(33)	2.400	99.0	>10	67.5
(34)	4.00	99.0	>10	12.0
(35)		0	0.071- 0.099	98.3

8. Ejemplo

Actividad en las líneas celulares de cáncer

Este ejemplo demuestra el efecto antiproliferativo de diversos compuestos ejemplares de la fórmula (I) contra una variedad de líneas celulares de cáncer. El ensayo se aplica generalmente para demostrar la actividad antiproliferativa de otros compuestos de la fórmula (I).

8.1 Crecimiento de las células

Los ensayos antiproliferativos descritos en la presente se llevan a cabo usando procedimientos asépticos estándar y precauciones universales para el uso de tejidos. Las células se propagaron usando el medio RPMI 1640 (Gibco) que contiene 2% o 5% suero de becerro fetal (FCS) (Biowhittaker) a 37°C, 5% CO₂ y 95% humedad. Las células se pasaron usando Trypsin (Gibco). Previo a la adición del compuesto de prueba, las células se cosecharon, el número de células contadas y sembradas es de 10,000 células/pozo en 100 µl 5% suero de becerro fetal (FCS) que contiene el medio RPMI en 96-placas de pozos y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% CO₂ y 95% humedad.

En el día del tratamiento, las soluciones de reserva de los compuestos de prueba (10 mM compuesto/_DMSO) se agregan en 100 µl FCS que contiene el medio a una concentración final de 10-0.125 µM y las células se incubaron durante 2, 3 ó 5 días a 37°C, 5% CO₂ y 95% humedad.

En la siguiente incubación, la proteína celular se determinó con el ensayo Sulforodamina B (SRB) (Skehan *et al.*, 1990, J. Natl. Cancer Inst. 82:1107-1112). La inhibición del crecimiento, se reporta como la concentración del compuesto de prueba el cual se inhibe con 50% de proliferación celular (IC₅₀) se determina por el ajuste de la curva.

Los valores para el VP-16, un gen anti-cáncer estándar, se proporciona para comparación.

Excepto para las células MMRU, todas pruebas de líneas de célula de cáncer se obtuvieron de American Type culture Collection (ATCC, Rockville, MD). Los números de acceso ATCC fueron los siguientes: HeLa (CCL-2); CaSki (CRL-1550); MDA-MB-231 (HTB-26); MCF-7 (HTB-22); A549 (CCL-185); HTB-174 (HTB-174); HEPG2 (HB-8065); DU-145 (HTB-81); SKMEL-28 (HTB-72); HT-29 (HTB-38); HCT-15 (CCL-225); ACHN (CRL-1611); U-118MG (HTB-15); SK-OV-3 (HTB-77).

Las células MMRU (Stender *et al.*, 1993, J. Dermatology 20: 611-617) fueron un obsequio de uno de los autores.

8.2 Resultados

Los resultados de los ensayos de cultivo de célula se presentan en las Tablas 2 y 3, a continuación.

TABLA 2

RESULTADOS DE ENSAYO SRB FCS AL 5%/INCUBACION DIA 5																
Tipo de cáncer	Linea celular	Compuesto de prueba IC50 (µM)														
		vp-16	13	16	17	20	21	22	23	27	28	30	31	33	34	35
Cervical	HeLa	<1 25				0 6				0 2	0 3	0 5	0 2			
	CaSki	1 8				0 9				0 9	0 5	0 7	0 5			
Mama	MDA-MB-23	<1 25				>1				>1	0 5	0 9	0 4			
	MCF7	<1 25	2 7	4 2	4 5	>1	3 5	1 8	3 1	0 5	0 6	1 3	0 7	2 1	2	2 4
Pulmón	A549	<1 25	3 1	>5	>5	>1	4 2	1 9	3 4	1 1	0 8	1 5	0 6	3 1	>5	>5
	HTB174	<1 25	1 4	2 6	3 6	0 7	1 9	1 4	1 8	0 3	0 1	0 5	0 2	1 4	0 9	4
Hepático	HEPG2	<1 25	1 8	3 4	2 8	0 9	1 9	1 4	2 3	0 4	0 3	0 9	0 4	1 4	1 5	4 5
Próstata	DU-145	<1 25				>1				>1	0 9	>1	0 9			
Melanoma	SK-MEL-28	<1 25				0 9				0 7	0 4	0 6	0 3			
	MMRU	<1 25	1 5	2 7	2 5	0 5	1 5	0 9	2 2	0 2	0 2	0 5	0 2	1 3	1 2	3 1
Colon	HT29	<1 25	1 5	2 6	1 7	0 7	1 8	0 7	2 1	0 4	0 3	0 6	0 2	1 2	1 6	4 8
	HCT-15	1 3				0 9				0 4	0 4	0 5	0 3			
Renal	ACHN	<1 25				>1				>1	0 7	>1	0 8			
CNS	U118MG	2 2				0 9				0 4	0 5	0 8	0 4			
Ovarios	SK-OV-3					>1				>1	>1	>1	0 6			
Normal	HUVEC	<1 25				>1				>1	0 7	>1	0 8			
Humano	GM	1 4				>1				>1	0 9	>1	>1			
	3T3					>1				>1	>1	>1	>1			
Ratón	L929	<1 25				0 9				>1	0 6	>1	0 9			

TABLA 3

RESULTADOS DE ENSAYO SRB							
Compuesto	Condiciones %FCS/días	A549	HT29	MMRU	MCF7	HEPG2	U118MG
VP-16	2%/3 días	2.3	20	<2.5	<2.5		
4	2%/3 días	11.4	9.7	4.6	1.7		
5	5%/2 días	1.4	1	>10			
6	5%/2 días	>10	>10	10			
7	5%/2 días	>10	>10	>10			
14	5%/2 días	>10	10	>10			
26	5%/3 días	7	7.2	4.9	5.9	5.4	5.7
27	5%/3 días	<1.25	<1.25	<1.25	<1.25	<1.25	1.9
28	5%/3 días	1.8	<1.25	<1.25	2.1	<1.25	1.3
29	5%/2 días	>10	>10	>10			
30	5%/3 días	1.7	<1.25	<1.25	1.6	<1.25	<1.25
31	5%/3 días	<1.25	<1.25	<1.25	<1.25	<1.25	<1.25
32	5%/3 días	6.9	6.3	4.9	5.4	6.2	6.8
33	5%/3 días	6.9	6.3	4.9	5.4	6.2	6.8
34	5%/2 días	>10	6.8	>10			
35	5%/2 días	>10	10	>10			

Como puede apreciarse en las Tablas 2 y 3, los compuestos los cuales muestran actividad importante en el ensayo mitogénico descrito en la Sección 7, *supra*, muestra actividad antiproliferativa importante contra una variedad de líneas de célula de cáncer y tipos de cáncer (IC₅₀ de menos de alrededor de 10 μ M).

Muchos de los compuestos muestran actividad antiproliferativa aún mayor o comparable contra una variedad de tipos de célula de cáncer que VP-16, un agente anti-cáncer conocido.

9. Ejemplo

Formulaciones

Los siguientes ejemplos proporcionan formulaciones no limitativas, ejemplares para administrar los compuestos de la invención a pacientes mamíferos, especialmente humanos. Cualesquiera de los compuestos descritos en la presente, o sales o hidratos farmacéuticos de los mismos, pueden Formularse como se proporcionan en los siguientes ejemplos.

ES 2 293 699 T3

9.1 Formulación de tableta

Las tabletas cada una contienen 60 mg de ingrediente activo y se hacen como sigue:

TABLA 3

Compuesto activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	45 mg
Almidón de carboximetil de sodio	4.5 mg
Talco	1 mg
Polivinilpirrolidona (10% en agua)	4 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
	150 mg

El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 45 y se mezcla completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes los cuales luego se pasan a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 14. Los gránulos se secan a 50°-60°C y se pasan a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 18. El almidón de carboximetil de sodio, estearato de magnesio y talco, previamente se pasan a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 60, luego se agregan a los gránulos, los cuales, después de mezclarse se comprimen por una máquina de tabletas para proporcionar cada peso 150 mg.

Las tabletas pueden prepararse de los ingredientes enlistados por granulación húmeda seguido por compresión.

9.2 Cápsulas de gelatina

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando los siguientes ingredientes:

Compuesto activo	250 mg/cápsula
Almidón seco	200 mg/cápsula
Estearato de magnesio	10 mg/cápsula

El ingrediente anterior se mezcla y se llena en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

9.3 Solución en aerosol

Una solución en aerosol se prepara conteniendo los siguientes componentes:

Compuesto activo	0.25% (p/p)
Etanol	29.75% (p/p)
Propelente 22 (Clorodifluorometano)	10 mg/cápsula

ES 2 293 699 T3

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se agrega a una porción del propelente 22, enfriado a -30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida luego se alimenta en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propelente. Las unidades de válvula luego se equipan al contenedor.

9.4 Supositorios

Los supositorios cada uno contiene 225 mg de ingrediente activo se hacen como siguen:

Compuesto activo	225 mg
Glicéridos de ácido graso saturado	2,000 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 60 y se suspende en los glicéridos de ácido graso saturado previamente fundido usando el mínimo de calor necesario. La mezcla luego se vacía en un molde de supositorio de capacidad 2 g nominal y se permite enfriar.

9.5 Suspensiones

Las suspensiones cada una contiene 50 mg de medicamento por 5 mL de dosis se hacen como sigue:

Compuesto activo	50 mg
Sodio	50 mg
Jarabe de carboximetilcelulosa	1.25 mL
Solución de ácido benzoico	0.10 mL
Sabor	q.v.
Color	q.v.
Agua purificada hasta	5 mL

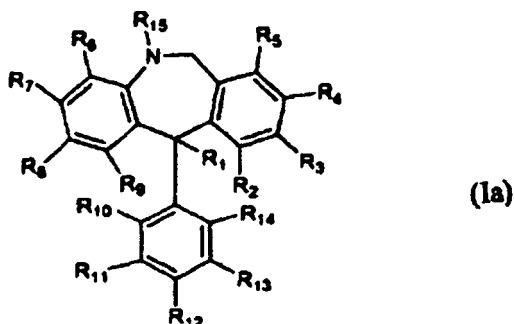
El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz E.U.A. de malla No. 45 y se mezcla con la celulosa de carboximetil de sodio y el jarabe para formar una pasta lisa. La solución de ácido benzoico, el sabor y algún color se diluyen con algo de agua y se agregan, con agitación. Suficiente agua luego se agrega para producir el volumen requerido.

La especificación escrita anterior se considera para ser suficiente para facilitarle a alguien experto en la técnica para practicar la invención. Diversas modificaciones de los modos descritos arriba para llevar a cabo la invención los cuales son obvios para aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas o campos relacionados se pretenden para estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Todas las referencias citadas se incorporan en la presente en su totalidad para referencia en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, **caracterizado** porque:

R_1 es $-R'$, arilo (C_6-C_{20}) o arilo (C_6-C_{20}) sustituido;

R_2 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo;

R_3 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_4 , es arileno (C_6-C_{20});

R_4 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_3 , es arileno (C_6-C_{20});

cada uno de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-R'$, halógeno y trihalometilo;

R_{15} es $-R''$, $-C(O)R''$, $-C(S)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(S)OR''$, $-C(O)SR''$, $-C(S)SR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(S)N(R'')_2$, $-C(O)C(O)R''$, $-C(S)C(O)R''$, $-C(O)C(S)R''$, $-C(S)C(S)R''$, $-C(O)C(O)OR''$, $-C(S)C(O)OR''$, $-C(O)C(S)OR''$, $-C(S)C(S)OR''$, $-C(S)C(O)SR''$, $-C(O)C(S)SR''$, $-C(S)C(S)SR''$, $-C(O)C(O)N(R'')_2$, $-C(S)C(O)N(R'')_2$, $-C(O)C(S)N(R'')_2$ o $-C(S)C(S)N(R'')_2$;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6) y alquinilo (C_1-C_6);

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{20}), arilo sustituido (C_6-C_{20}), alcarilo (C_6-C_{26}) y alcarilo (C_1-C_{26}) sustituido; y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-CN$, $-OR''$, $-SR''$, $-NO_2$, $-NR''R''$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6) y trihalometilo,

con la condición de que i) al menos uno de R_1-R_{15} es diferente a $-H$, ii) cuando R_1-R_7 y R_9-R_{15} son H , entonces R_8 es diferente a Cl , y iii) cuando R_1 , R_5 y R_6-R_{15} son H , entonces R_2 , R_3 y R_4 no son $-OCH_3$ al mismo tiempo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

R_1 es $-R'$, arilo (C_6-C_{20}) o arilo (C_6-C_{20}) sustituido;

R_2 es $-R'$, $-OR'$, halógeno o trihalometilo;

R_3 es $-R'$, $-OR'$, halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_4 , es arileno (C_6-C_{20});

R_4 es $-R'$, $-OR'$ halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_3 , es arileno (C_6-C_{20});

Cada uno de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-R'$, halógeno y trihalometilo

R_{15} es $-R''$, $-C(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(O)C(O)R''$, $-C(O)C(O)OR''$ o $-C(O)C(O)N(R'')_2$;

ES 2 293 699 T3

Cada R' es independientemente seleccionada del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

5 Cada R'' es seleccionada del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -CN, -OR', -NO₂, -NR'R, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) y trihalometilo.

10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque los halógenos son cada uno independientemente -F, -Cl o -Br.

15 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son cada uno independientemente (C₁-C₃), los grupos de arilo son fenilo o los grupos de arileno son benceno.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₃ son cada uno independientemente -R'.

20 6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

25 R₁ es -R' o arilo (C₆-C₁₀);

R₂ es -R' o -OR'

R₃ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₄ es arileno (C₆-C₁₀);

30 R₄ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₁₀);

cada R₅, R₆ y R₇ es -H;

35 R₈ es -R', -F, -Cl, -Br o -I;

Cada R₉, R₁₀ y R₁₁ es -H;

40 R₁₂ es -R', -F, -Cl, -Br o I;

R₁₃ es H;

R₁₄ es -R', -F, -Cl, -Br o -I;

45 R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃);

50 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃), alquinilo (C₁-C₃), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀) sustituido, alcaril(C₆-C₁₃) o alcarilo (C₆-C₁₃) sustituido; y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -OR', -NO₂, -NR'R', -F, -Cl, -Br, -I, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₁-C₃) y alquinilo (C₁-C₃).

55

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

R₁ es -R' o fenilo;

60 R₂ es -R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₄, es benceno;

65 R₄ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₃, es benceno;

cada R₅, R₆ y R₇ es -H;

R_8 es $-R'$, $-Cl$ o $-Br$;

cada R_9 , R_{10} y R_{11} es $-H$;

5 R_{12} es $-R'$, $-F$ o $-Cl$;

R_{13} es $-H$;

10 R_{14} es $-R'$ o $-Cl$;

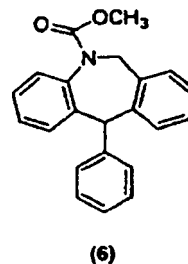
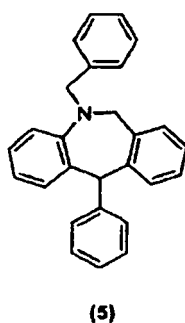
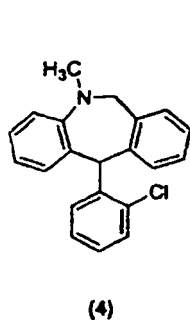
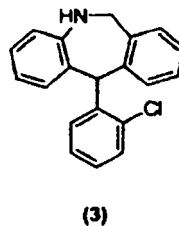
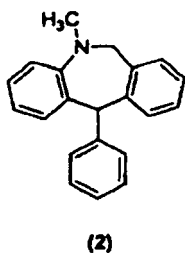
R_{15} es $-R''$, $-C(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)C(O)R''$ o $-C(O)C(O)OR''$;

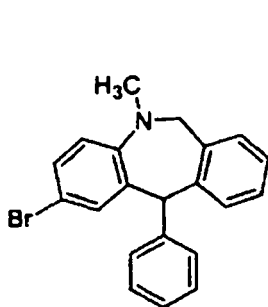
cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_1-C_3) y alquino (C_1-C_3);

15 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_1-C_3), alquino (C_1-C_3), arilo (C_6-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}) mono-sustituído, alcarilo (C_6-C_{13}) o alcarilo (C_6-C_{13}) mono-sustituído; y

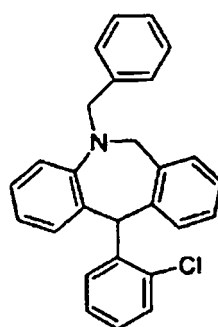
20 los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-OR'$, $-NO_2$, $-NR'R'$, $-Cl$, alquilo (C_1-C_3), alqueno (C_1-C_3) y alquino (C_1-C_3).

25 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se selecciona del grupo que consiste de los Compuestos

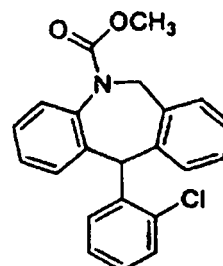




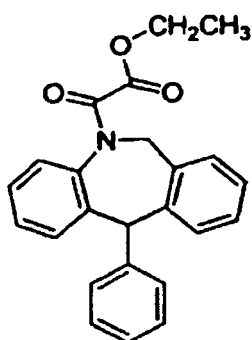
(7)



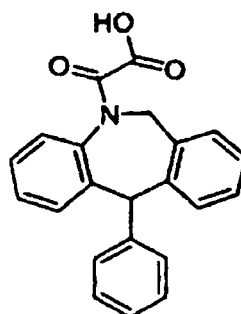
(8)



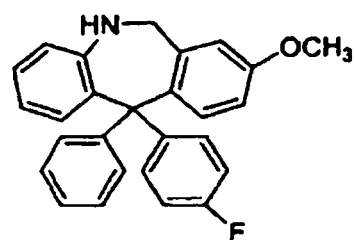
(9)



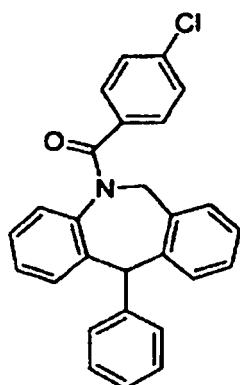
(10)



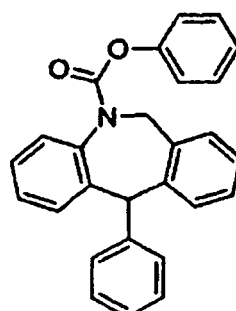
(11)



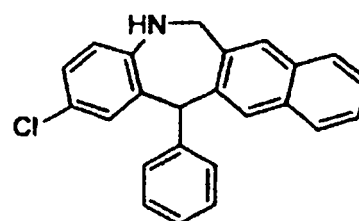
(12)



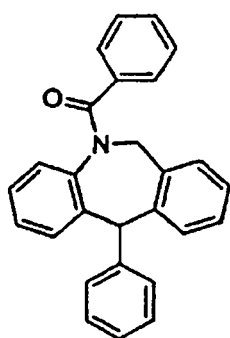
(13)



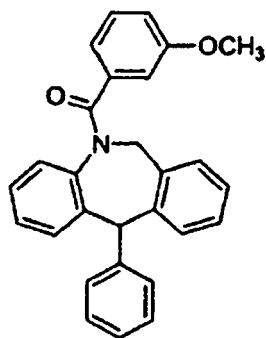
(14)



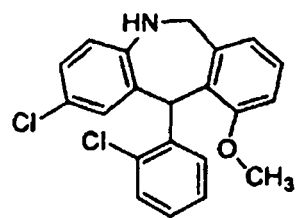
(15)



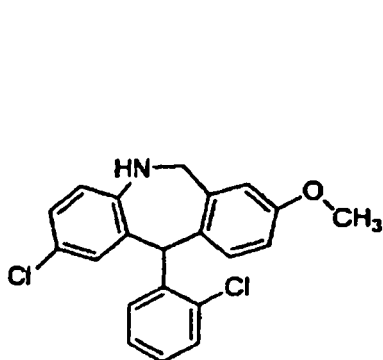
(16)



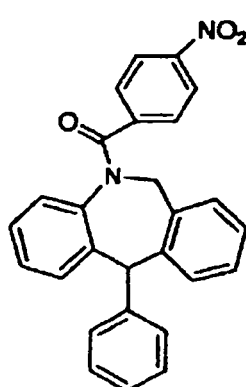
(17)



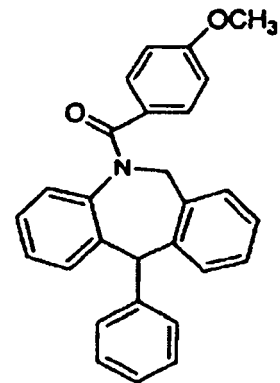
(18)



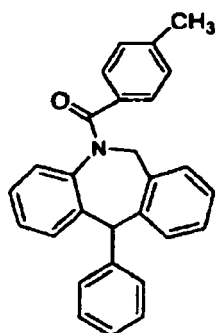
(19)



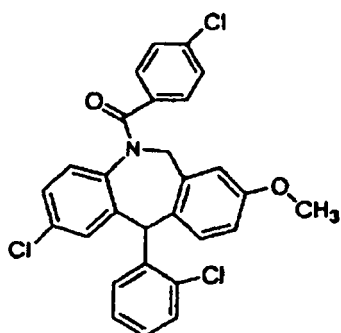
(20)



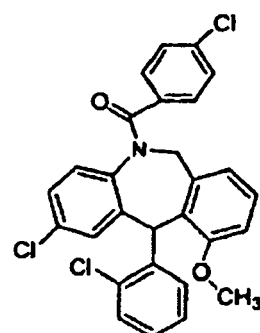
(21)



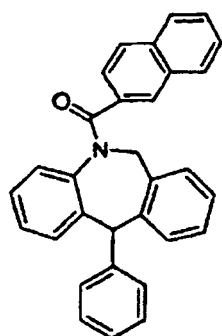
(22)



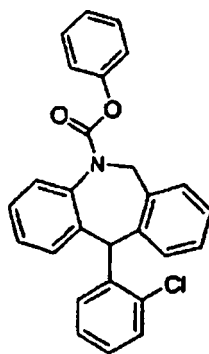
(23)



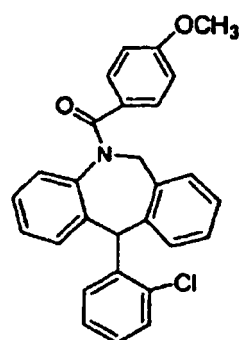
(24)



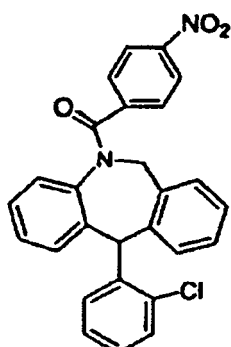
(25)



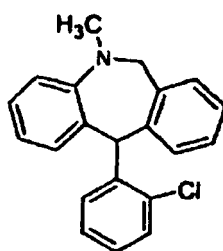
(26)



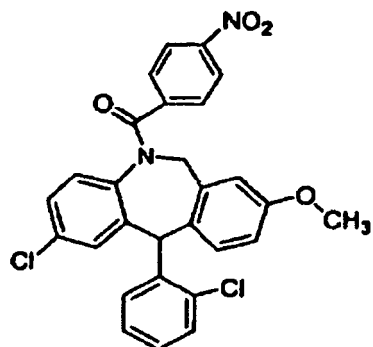
(27)



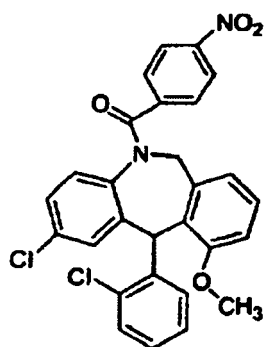
(28)



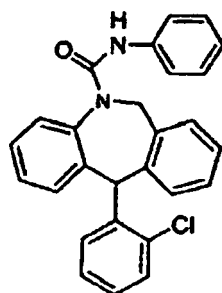
(29)



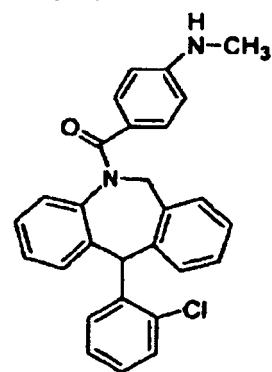
(30)



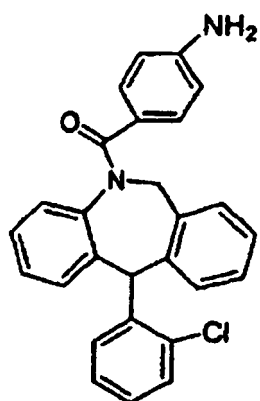
(31)



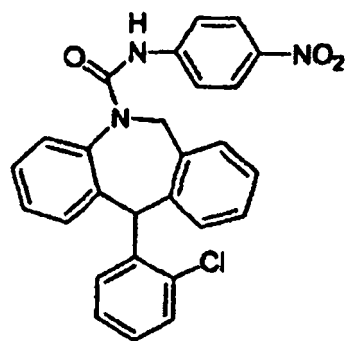
(32)



(33)



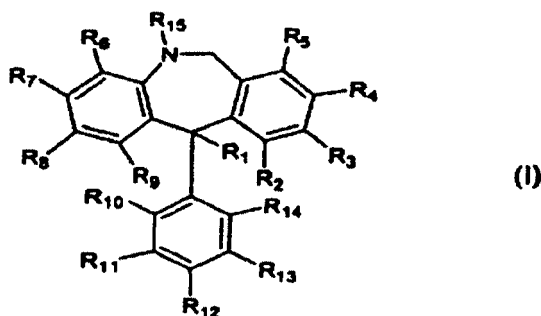
(34)



(35)

Y

10. Una composición farmacéutica **caracterizado** porque comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo(C₆-C₂₀) sustituido;

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₄, es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₃, es arileno (C₆-C₂₀);

cada R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionada del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(S)R'', -C(O)OR'', -C(S)OR'', -C(O)SR'', -C(S)SR'', -C(O)N(R'')₂, -C(S)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)R'', -C(O)C(S)R'', -C(S)C(S)R'', -C(O)C(O)OR'', -C(S)C(O)OR'', -C(O)C(S)OR'', -C(S)C(S)OR'', -C(O)C(O)N(R'')₂, -C(S)C(O)N(R'')₂, -C(O)C(S)N(R'')₂ o -C(S)C(S)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -SR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) y trihalometilo; y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo (C₆-C₂₀) sustituido;

R₂ es -R', -OR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₄ es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₂₀)

cada R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionada del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

cada R'' es independientemente seleccionada del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido(C₆-C₂₀), alcarilo(C₆-C₂₆) y alcarilo(C₆-C₂₆)sustituido; y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆) y trihalometilo.

ES 2 293 699 T3

12. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque los halógenos son cada uno independientemente -F, -Cl o -Br.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque los grupos alquilo, alqueno y alquino son cada uno independientemente (C₁-C₆), los grupos arilo son fenilo o los grupos de arileno son benceno.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₃ son cada uno independientemente -R'.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque:

R₁ es -R' o arilo (C₆-C₁₀);

R₂ es R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₁₄ es arileno (C₆-C₁₀);

R₄ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₁₀);

cada R₅, R₆ y R₇ son -H;

R₈ es -R', -F, -Cl, -Br o -I;

cada R₉, R₁₀ y R₁₁ son -H;

R₁₂ es -R', -F, -Cl, -Br o -I;

R₁₃ es -H;

R₁₄ es -R', -F, -Cl, -Br o -I;

R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(O)C(O)OR'' o -C(O)C(O)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₃) y alquino (C₁-C₃);

cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₃), alquino (C₁-C₃), arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀) sustituido, alcarilo (C₆-C₁₃) o alcarilo (C₆-C₁₃) sustituido; y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -OR', -NO₂, -NR'R', -F, -Cl, -Br, -I, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₃) y alquino (C₁-C₃).

17. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizado** porque:

R₁ es -R' o fenilo;

R₂ es -R' o -OR';

R₃ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₄ es benceno;

R₄ es -R' o -OR' o cuando se toma junto con R₃ es benceno;

cada R₅, R₆ y R₇ son -H;

R₈ es -R', -Cl o -Br;

cada R₉, R₁₀ y R₁₁ son -H;

R₁₂ es -R', -F o -Cl;

R₁₃ es -H;

R₁₄ es -R' o -Cl;

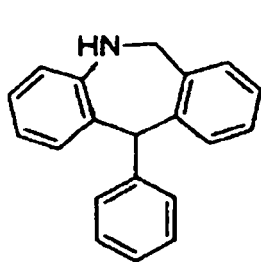
R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NHR'', -C(O)C(O)R'' o -C(O)C(O)OR'';

cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₃) y alquino (C₁-C₃);

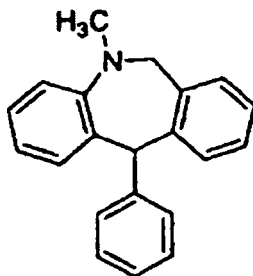
5 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₃), alquino (C₁-C₃), arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀) mono-sustituido alcarilo (C₆-C₁₃) o alcarilo (C₆-C₁₃) mono-sustituido; y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -OR', -NO₂, -NR'R'', -Cl, alquilo (C₁-C₃) alqueno (C₁-C₃) y alquino (C₁-C₃).

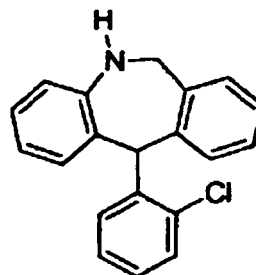
10 18. La composición de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizada** porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de los Compuestos:



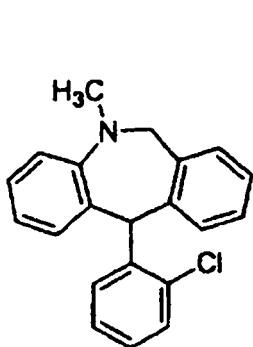
(1)



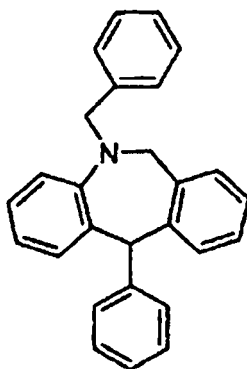
(2)



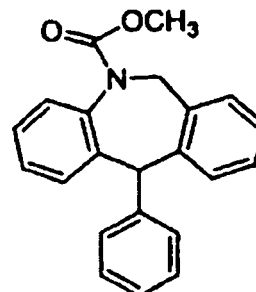
(3)



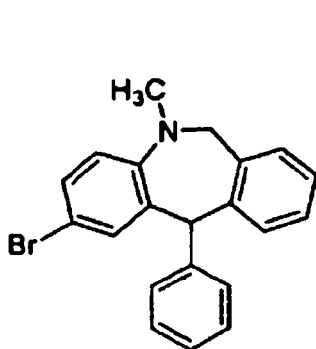
(4)



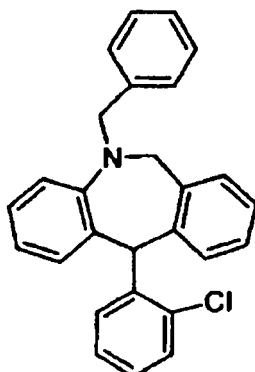
(5)



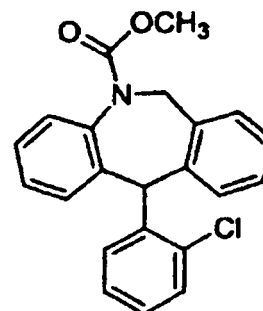
(6)



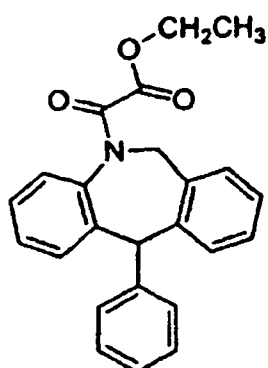
(7)



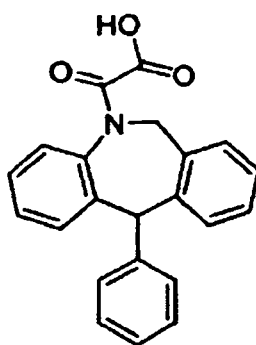
(8)



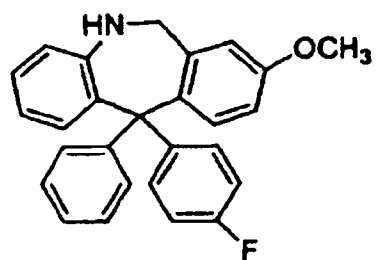
(9)



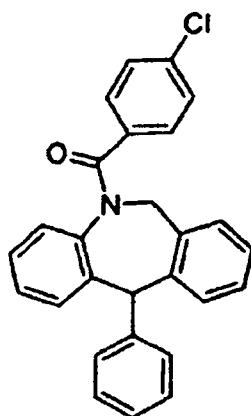
(10)



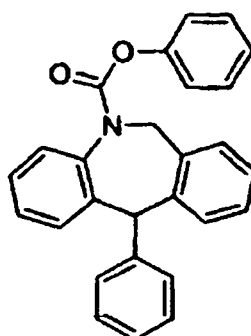
(11)



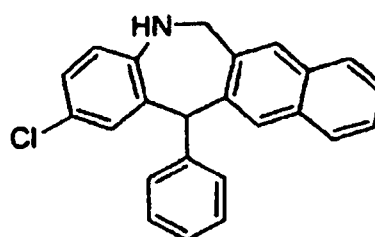
(12)



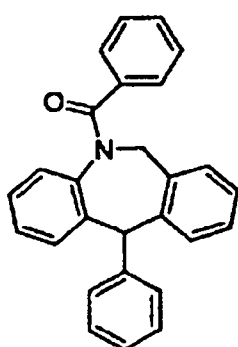
(13)



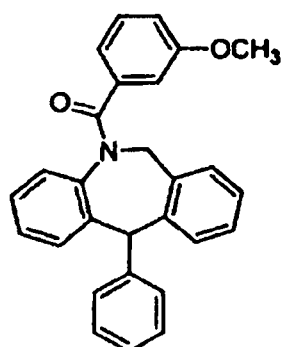
(14)



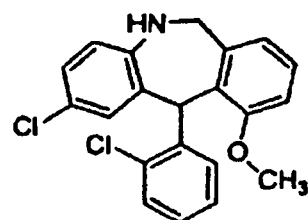
(15)



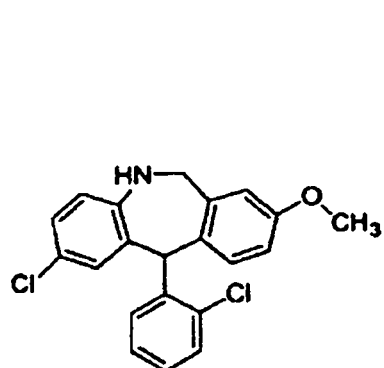
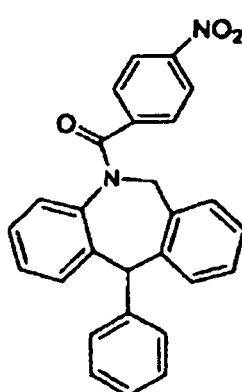
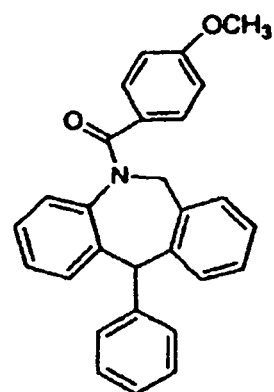
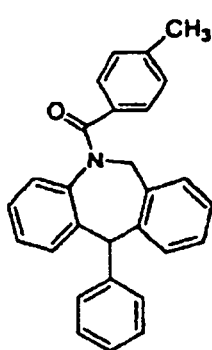
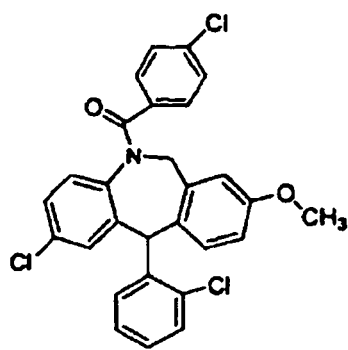
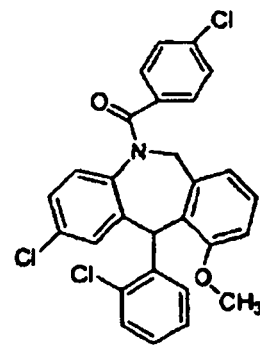
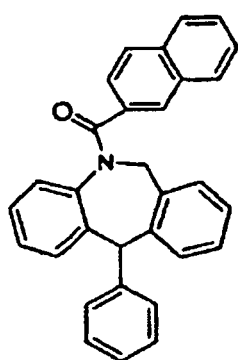
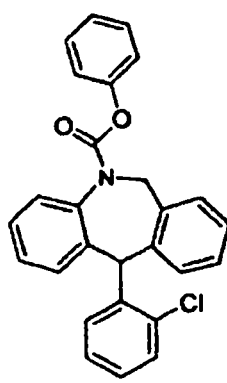
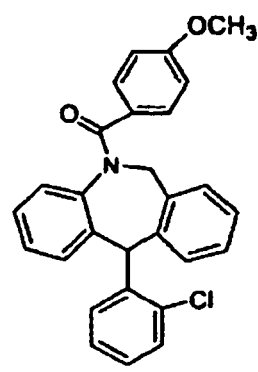
(16)

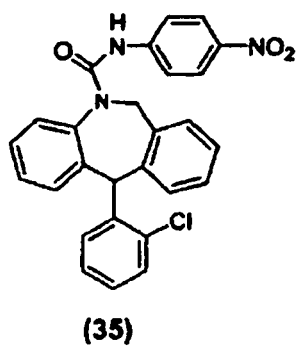
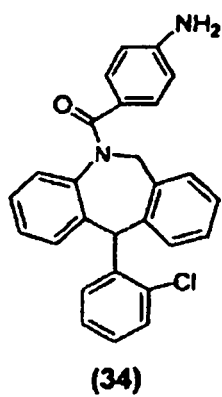
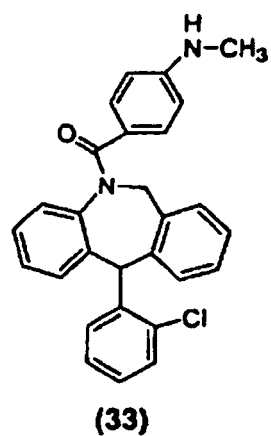
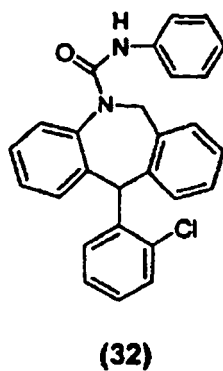
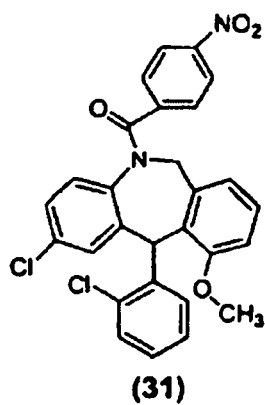
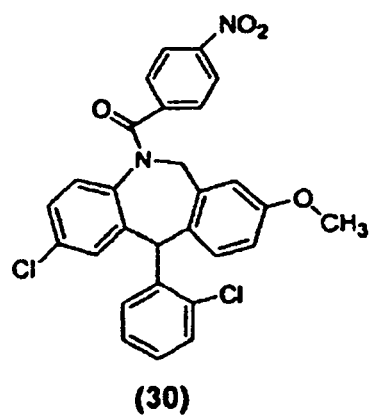
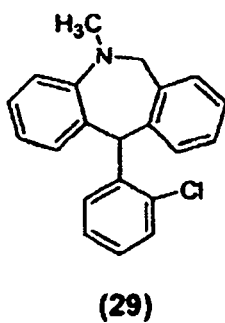
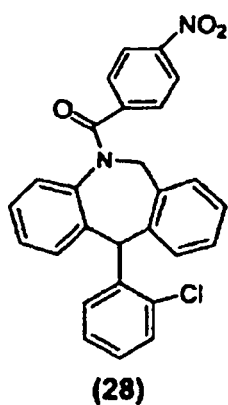


(17)



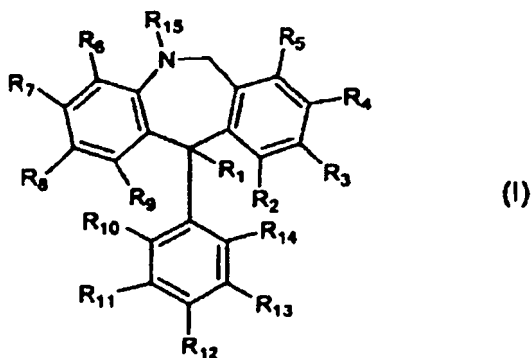
(18)

**(19)****(20)****(21)****(22)****(23)****(24)****(25)****(26)****(27)**



Y

19. El uso de al menos un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de células mamíferas.

En donde:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₄ es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₂₀);

cada R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

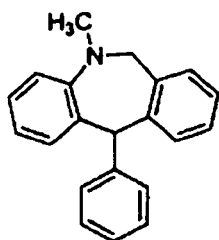
R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(S)R'', -C(O)OR'', -C(S)OR'', -C(O)SR'', -C(S)SR'', -C(O)N(R'')₂, -C(S)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)R'', -C(O)C(S)R'', -C(S)C(S)R'', -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)OR'', -C(O)C(S)OR'', -C(O)C(O)SR'', -C(S)C(S)OR'', -C(S)C(O)SR'', -C(O)C(S)SR'', -C(S)C(S)SR'', -C(O)C(O)N(R'')₂, -C(S)C(O)N(R'')₂, -C(O)C(S)N(R'')₂ o -C(S)C(S)N(R'')₂;

cada R' es independientemente seleccionada del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆) y alquinilo (C₁-C₆);

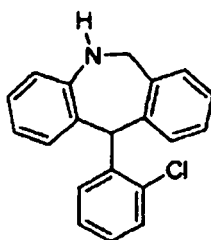
cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -SR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), y trihalometilo.

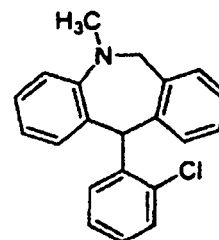
20. El uso de conformidad con la reivindicación 19, en la cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste de compuestos:



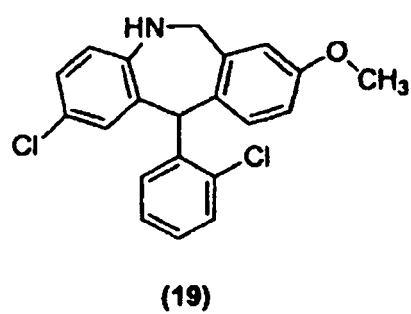
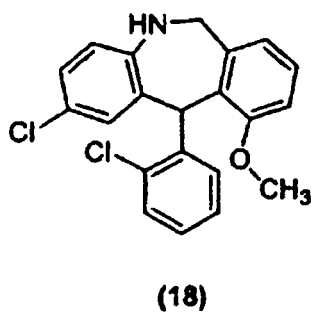
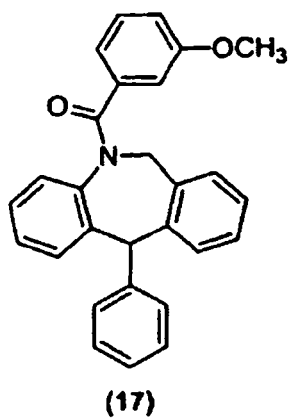
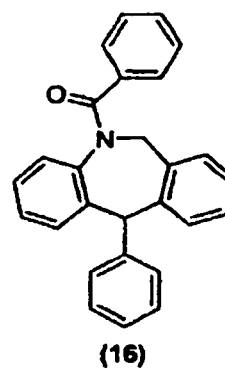
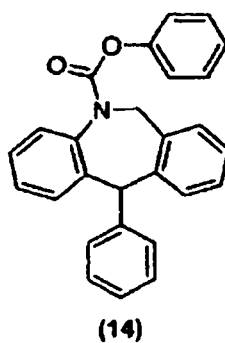
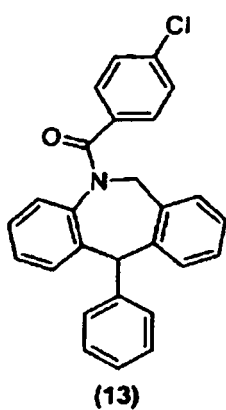
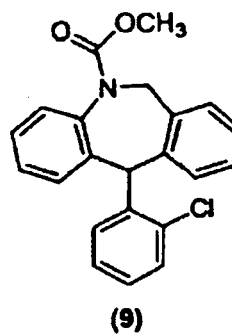
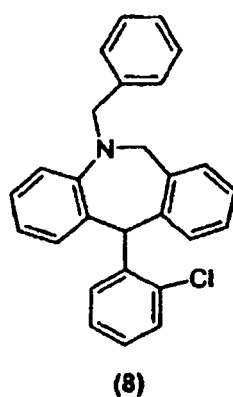
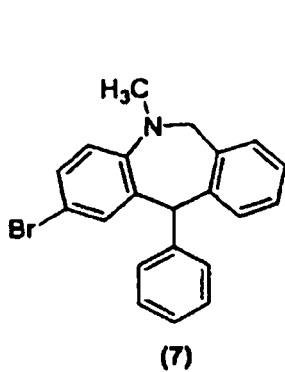
(2)

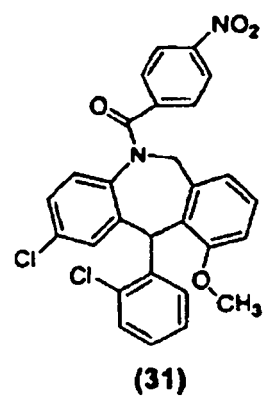
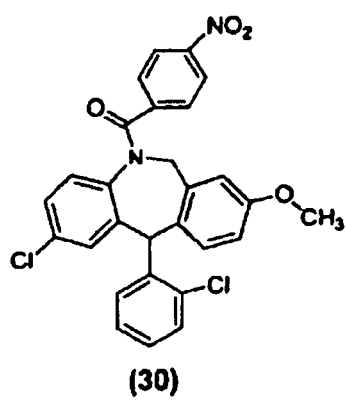
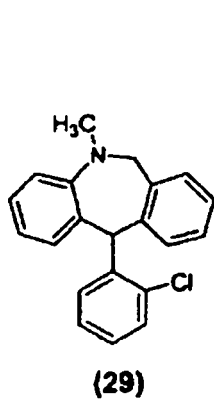
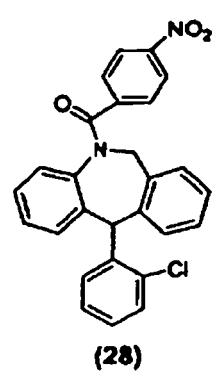
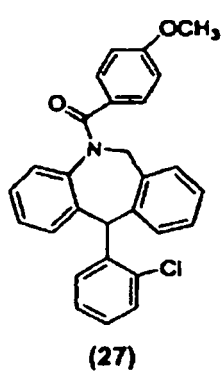
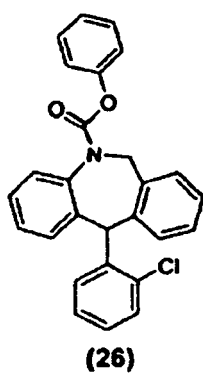
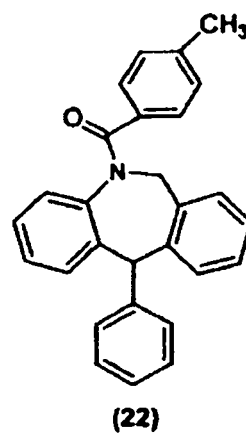
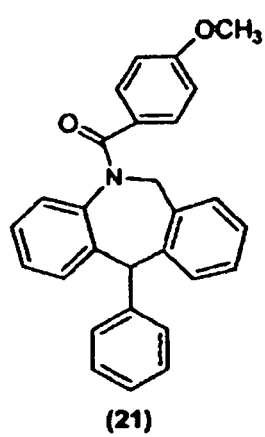
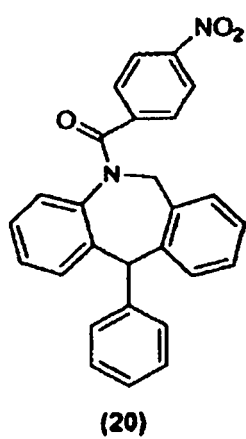


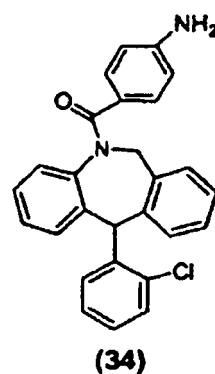
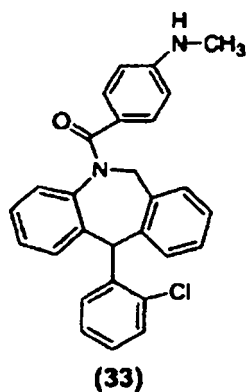
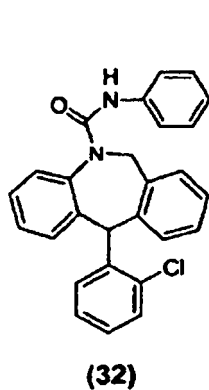
(3)



(4)

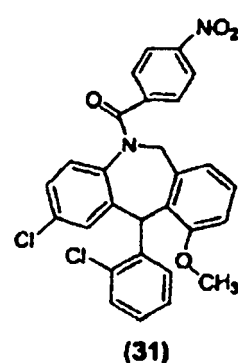
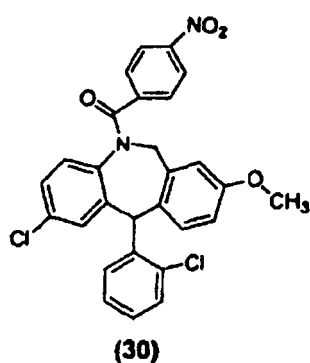
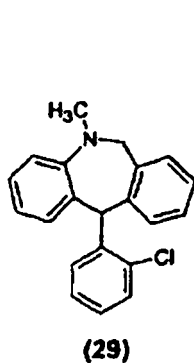
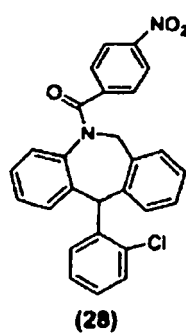
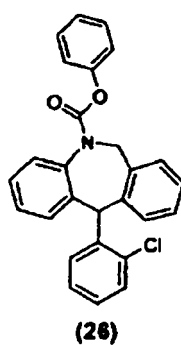
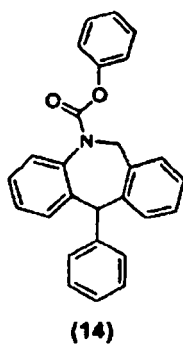






y combinaciones de los mismos.

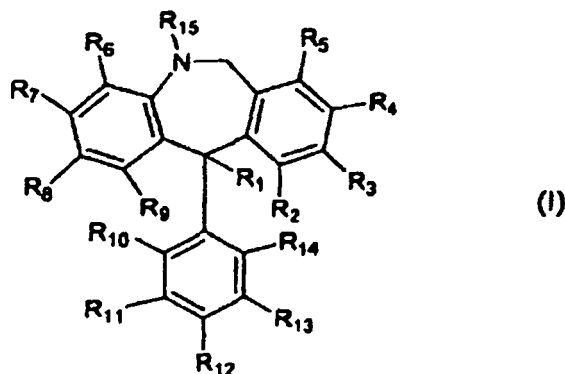
21. El uso de conformidad con la reivindicación 20, en la cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste de Compuestos



y combinaciones de los mismos.

22. El uso de conformidad con la reivindicación 19, en donde la célula mamífera antes mencionada es una célula endotelial, una célula fibrótica o una célula de músculo liso vascular.

23. Uso de al menos un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno **caracterizado** por proliferación de células anormales,

en donde:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₄ es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₂₀);

Cada uno de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -R', halógeno y trihalometilo;

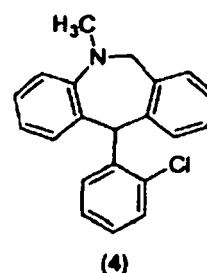
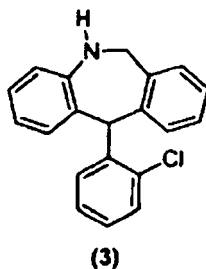
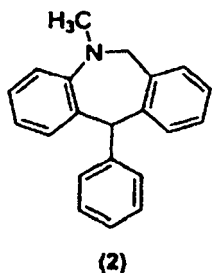
R₁₅ es -R'', -C(O)R'', -C(S)R'', -C(O)OR'', -C(S)OR'', -C(O)SR'', -C(S)SR'', -C(O)N(R'')₂, -C(S)N(R'')₂, -C(O)C(O)R'', -C(S)C(O)R'', -C(O)C(S)R'', -C(S)C(S)R'', -C(O)C(O)OR'', -C(S)C(O)OR'', -C(O)C(S)OR'', -C(O)C(O)SR'', -C(S)C(S)OR'', -C(S)C(O)SR'', -C(O)C(S)SR'', -C(S)C(S)SR'', -C(O)C(O)N(R'')₂, -C(S)C(O)N(R'')₂, -C(O)C(S)N(R'')₂ o -C(S)C(S)N(R'')₂;

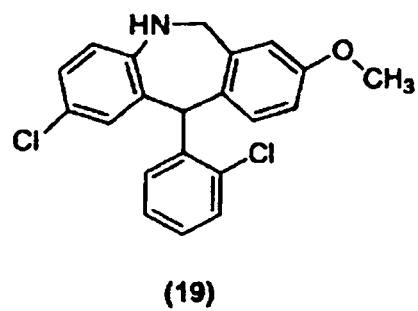
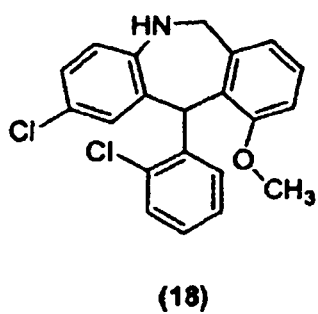
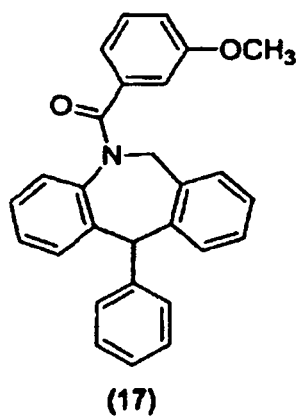
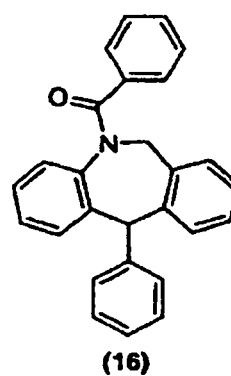
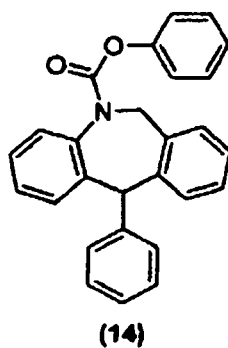
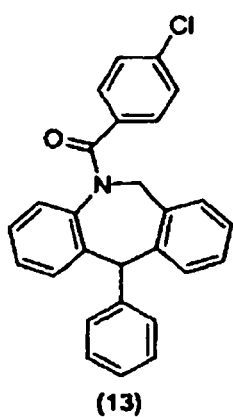
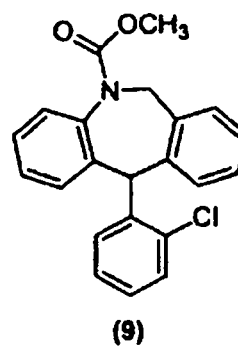
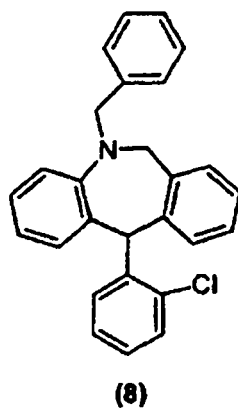
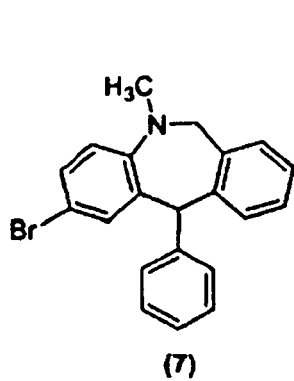
cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) y alquino (C₁-C₆);

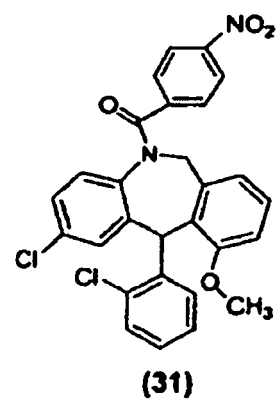
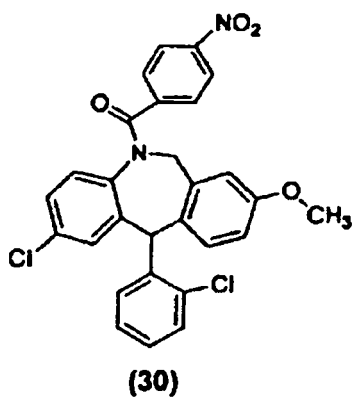
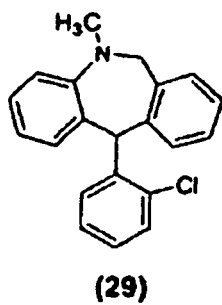
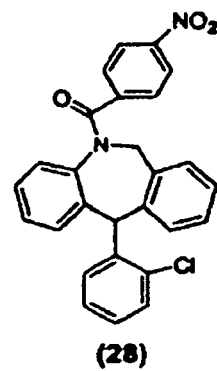
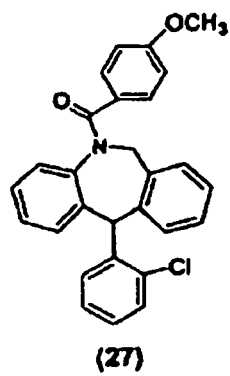
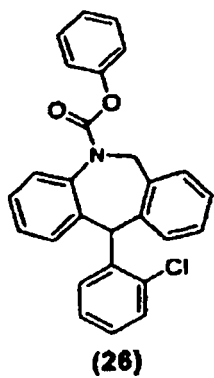
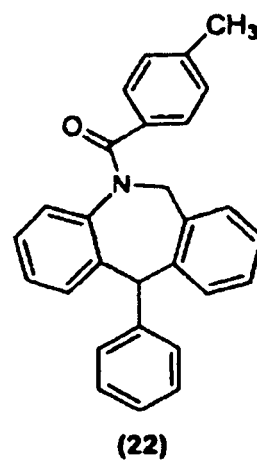
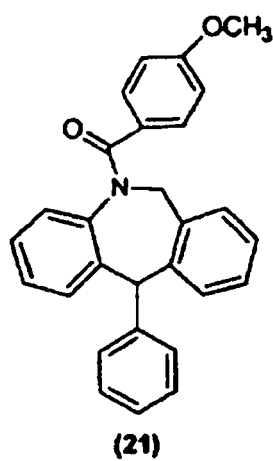
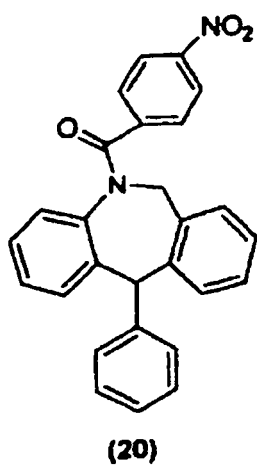
cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de -H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), arilo (C₆-C₂₀), arilo sustituido (C₆-C₂₀), alcarilo (C₆-C₂₆) y alcarilo sustituido (C₆-C₂₆); y

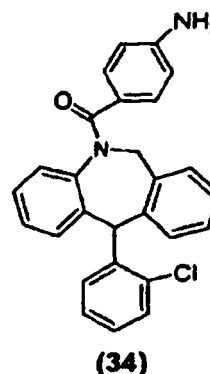
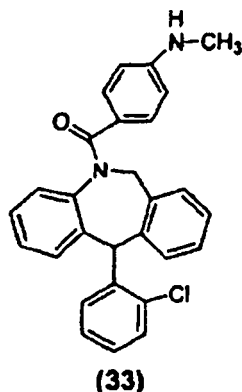
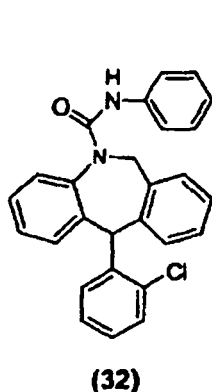
los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CN, -OR', -SR', -NO₂, -NR'R', halógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆) y trihalometilo.

24. El uso de conformidad con la reivindicación 23, en la cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste de Compuestos



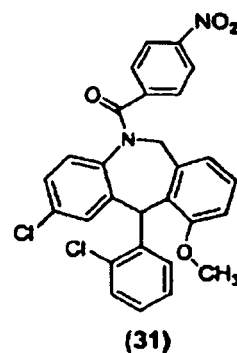
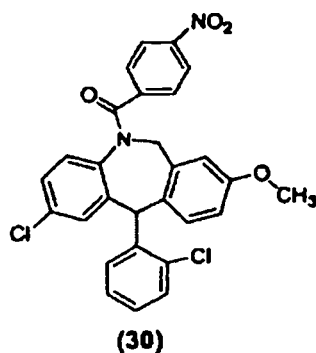
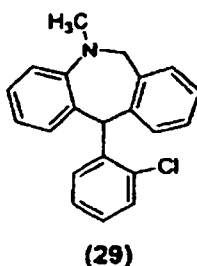
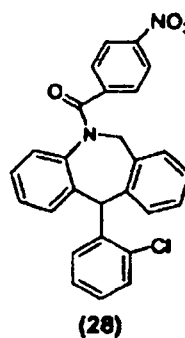
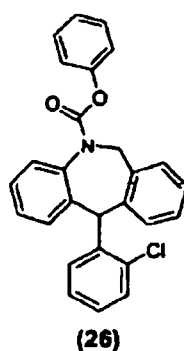
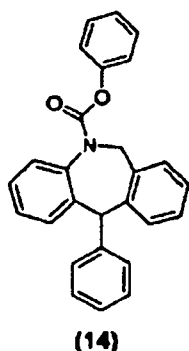






y combinaciones de los mismos.

25. El uso de conformidad con la reivindicación 24, en la cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste de Compuestos



y combinaciones de los mismos.

26. El uso de conformidad con la reivindicación 23, en la cual el trastorno **caracterizado** por la proliferación de células anormales es cáncer, trastorno proliferativo del vaso sanguíneo, un trastorno fibrótico o una condición arteriosclerótica.

27. El uso de conformidad con la reivindicación 26, en la cual el compuesto antes mencionado es para administración oral, parenteral o intravenosa.

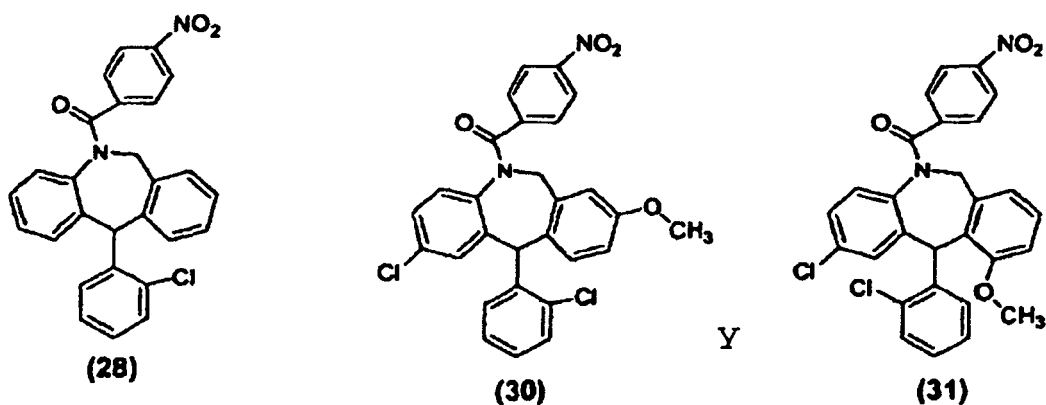
28. El uso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 23, 24 ó 25, en las cuales el trastorno que se **caracteriza** por la proliferación de células anormales es enfermedad adematológica o sarcoma de Kaposi y el compuesto antes mencionado es para administración transdérmica.

29. El uso de conformidad con la reivindicación 28, en la cual la enfermedad dermatológica se selecciona del grupo que consiste de queloides, cicatrices hipertónicas, dermatosis seborreica, infección del virus de papiloma, eczema y queratosis actínica.

30. El uso de conformidad con la reivindicación 26, en la cual el trastorno proliferativo del vaso sanguíneo es un trastorno angiogénico o uno vasculogénico.

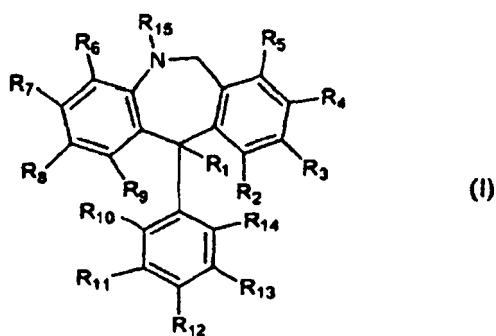
31. El uso de conformidad con la reivindicación 30, en la cual el trastorno proliferativo del vaso sanguíneo es un trastorno angiogénico.

32. El uso de conformidad con la reivindicación 31, en donde el compuesto antes mencionado se selecciona del grupo



33. El uso de conformidad con la reivindicación 26, en la cual el cáncer se selecciona del grupo de cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer del sistema nervioso central y cáncer de ovario.

34. Un compuesto que tiene la Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en donde:

R₁ es -R', arilo (C₆-C₂₀) o arilo sustituido (C₆-C₂₀);

R₂ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo;

R₃ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₄ es arileno (C₆-C₂₀);

R₄ es -R', -OR', -SR', halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R₃ es arileno (C₆-C₂₀);

cada uno de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-R'$, halógeno y trihalometilo;

R_{15} es $-R''$, $-C(O)R''$, $-C(S)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(S)OR''$, $-C(O)SR''$, $-C(S)SR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(S)N(R'')_2$, $-C(O)C(O)R''$, $-C(S)C(O)R''$, $-C(O)C(S)R''$, $-C(S)C(S)R''$, $-C(O)C(O)OR''$, $-C(S)C(O)OR''$, $-C(O)C(S)OR''$, $-C(O)C(O)SR''$, $-C(S)C(S)OR''$, $-C(S)C(O)SR''$, $-C(O)C(S)SR''$, $-C(S)C(S)SR''$, $-C(O)C(O)N(R'')_2$, $-C(S)C(O)N(R'')_2$, $-C(O)C(S)N(R'')_2$ o $-C(S)C(S)N(R'')_2$;

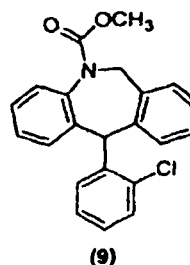
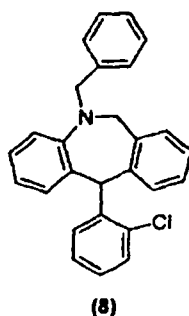
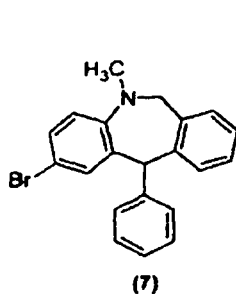
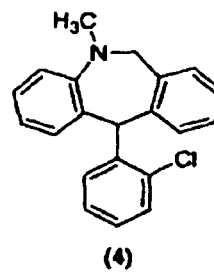
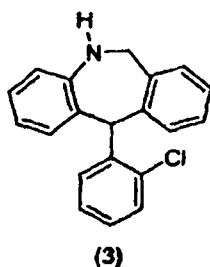
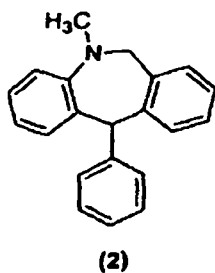
cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6) y alquino (C_1-C_6);

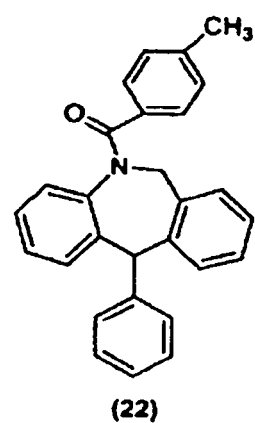
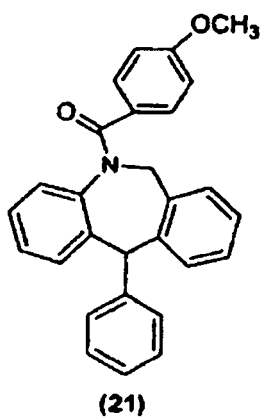
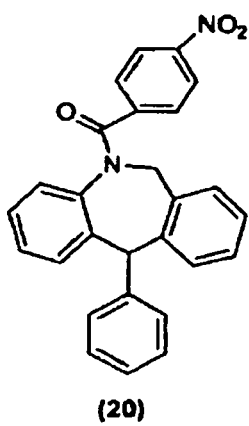
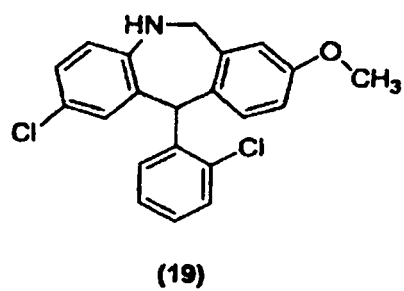
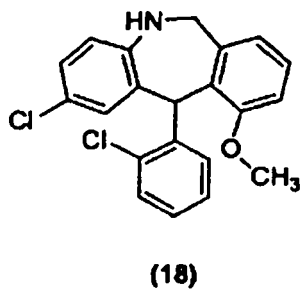
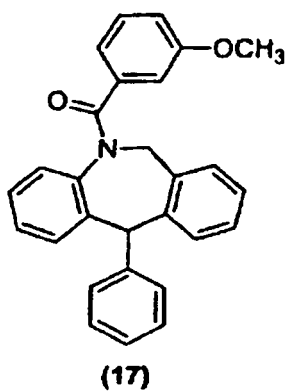
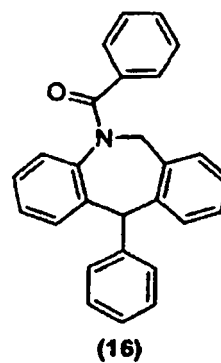
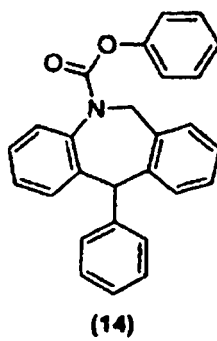
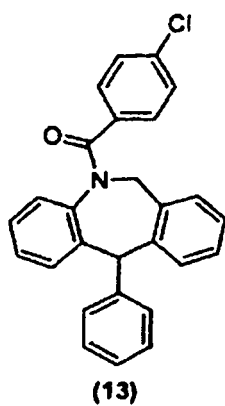
cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{20}), arilo sustituido (C_6-C_{20}), alcarilo (C_6-C_{26}) y alcarilo sustituido (C_6-C_{26}); y

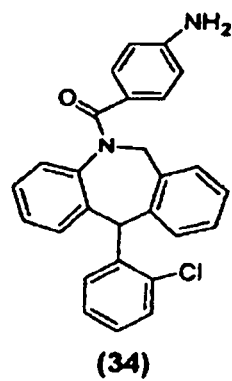
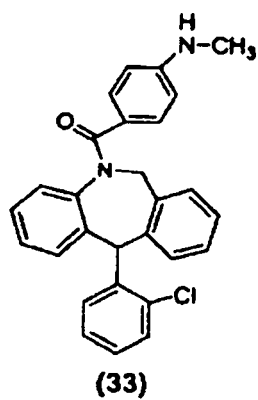
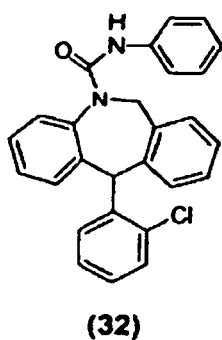
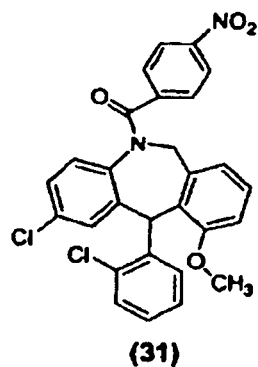
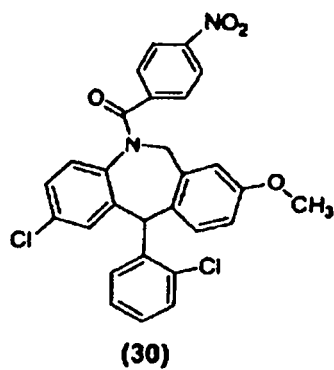
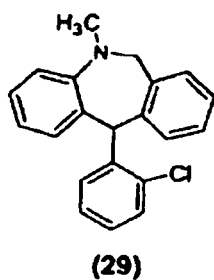
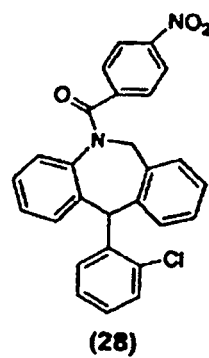
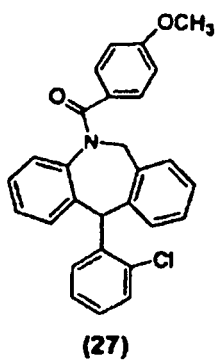
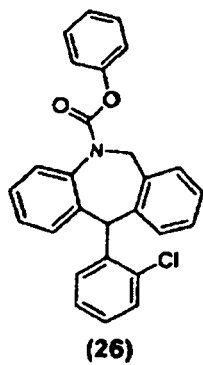
los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-NO_2$, $-NR'R'$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6) y trihalometilo;

para uso, solo o en combinación con uno o mas compuestos de la Fórmula (I), para inhibir la proliferación de células mamíferas.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en el cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste de los compuestos:

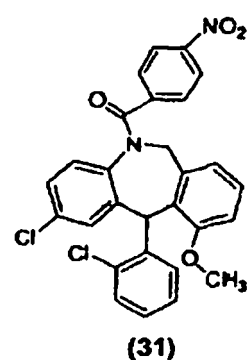
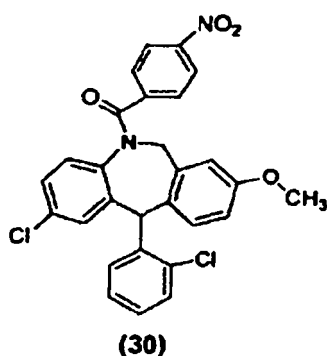
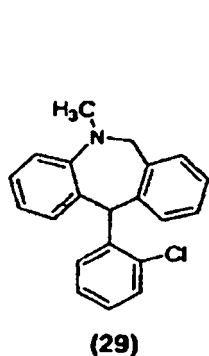
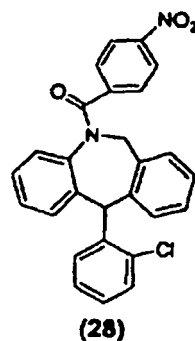
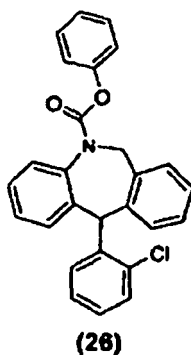
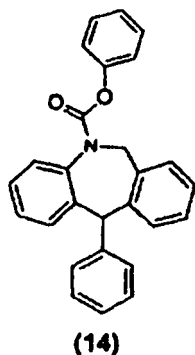






y combinaciones de los mismos.

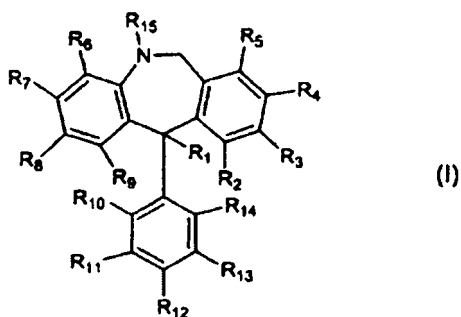
36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, **caracterizado** porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de los Compuestos:



y combinaciones de los mismos.

37. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 34, 35 ó 36, **caracterizado** porque la célula mamífera es una célula endotelial, una célula fibrótica o una célula de músculo liso vascular.

38. Un compuesto que tiene la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o hidrato del mismo, en donde:

R_1 es $-R'$, arilo (C_6-C_{20}) o arilo sustituido (C_6-C_{20});

R_2 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo;

R_3 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_4 es arileno (C_6-C_{20});

R_4 es $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, halógeno o trihalometilo o cuando se toma junto con R_3 es arileno (C_6-C_{20});

5 cada R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-R'$, halógeno y trihalometilo;

10 R_{15} es $-R''$, $-C(O)R''$, $-C(S)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(S)OR''$, $-C(O)SR''$, $-C(S)SR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(S)N(R'')_2$, $-C(O)C(O)R''$, $-C(S)C(O)R''$, $-C(O)C(S)R''$, $-C(S)C(S)R''$, $-C(O)C(O)OR''$, $-C(S)C(O)OR''$, $-C(O)C(S)OR''$, $-C(O)C(O)SR''$, $-C(S)C(S)OR''$, $-C(S)C(O)SR''$, $-C(O)C(S)SR''$, $-C(S)C(S)SR''$, $-C(O)C(O)N(R'')_2$, $-C(S)C(O)N(R'')_2$, $-C(O)C(S)N(R'')_2$ o $-C(S)C(S)N(R'')_2$;

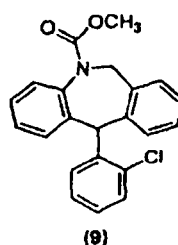
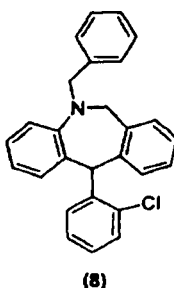
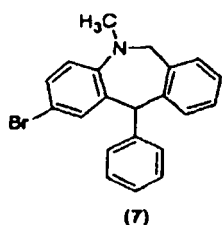
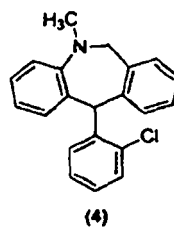
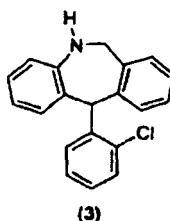
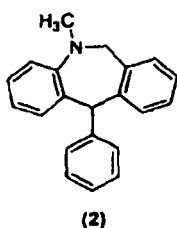
15 cada R' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6) y alquino (C_1-C_6);

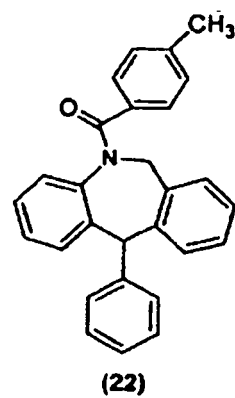
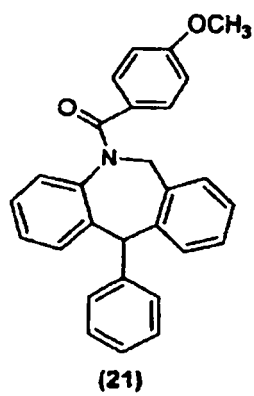
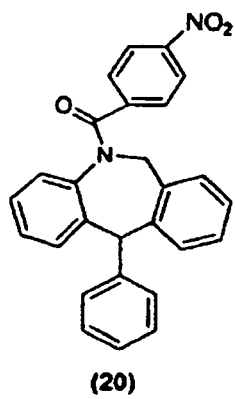
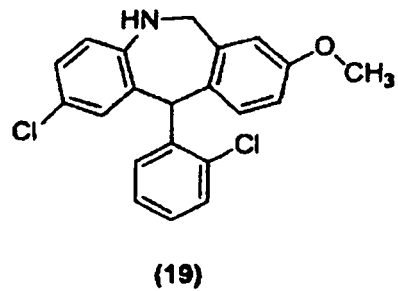
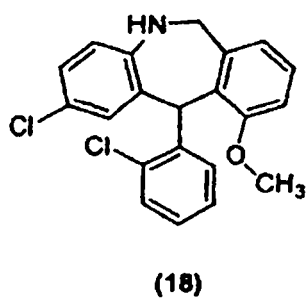
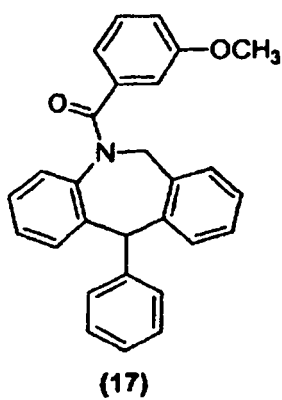
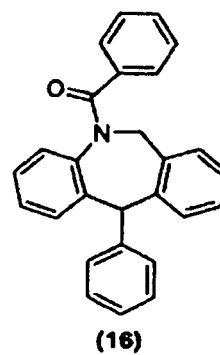
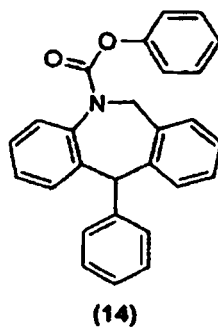
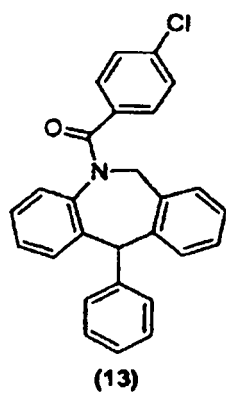
20 cada R'' es independientemente seleccionado del grupo que consiste de $-H$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{20}), arilo sustituido (C_6-C_{20}), alcarilo (C_6-C_{26}) y alcarilo sustituido (C_6-C_{26}); y

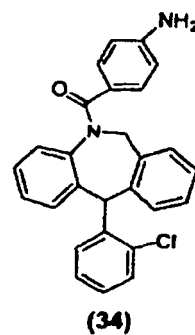
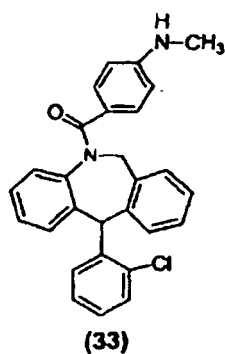
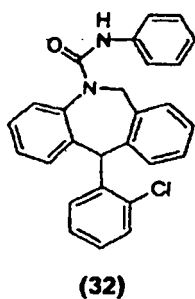
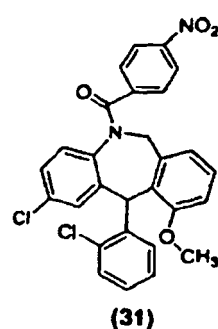
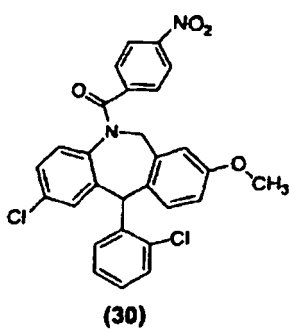
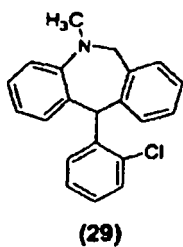
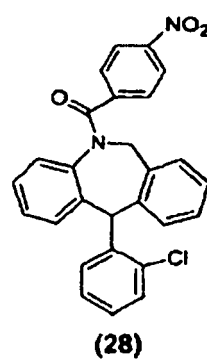
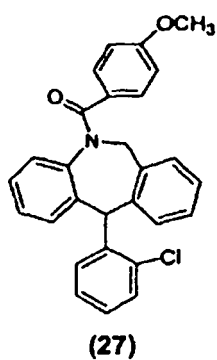
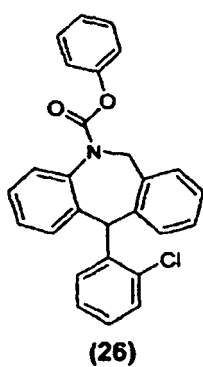
los sustituyentes arilo y alcarilo son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-NO_2$, $-NR'R'$, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6) y trihalometilo;

25 para uso solo o en combinación con uno o mas compuestos de la Fórmula (I), para tratar un trastorno **caracterizado** por proliferación de células anormales.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 38, **caracterizado** porque el compuesto se selecciona del grupo consistente de compuestos:

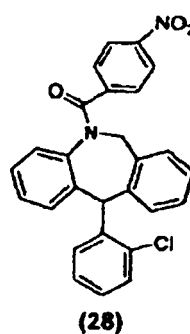
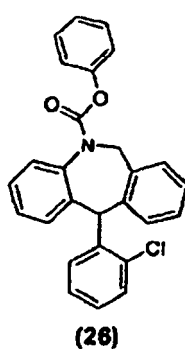
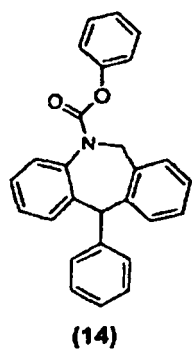


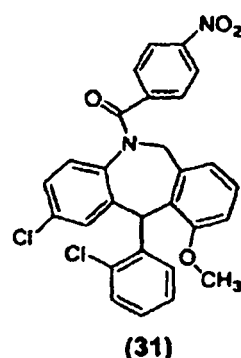
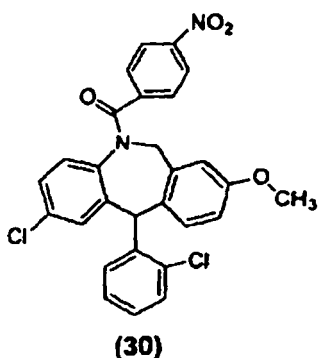
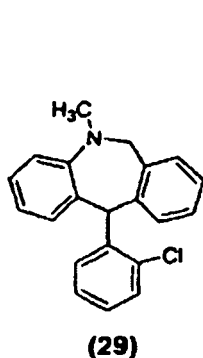




y combinaciones de los mismos.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 39, **caracterizado** porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de Compuestos:





y combinaciones de los mismos.

41. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 38, 39 ó 40, en el que el trastorno **caracterizado** por la proliferación de la célula anormal es cáncer, un trastorno proliferativo de vaso sanguíneo, un trastorno fibrótico o una condición arteriosclerótica.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, **caracterizado** porque el cáncer es seleccionado del grupo de cáncer cérvico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hepatocitos, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer del sistema nervioso central y cáncer de ovarios.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41 ó 42, **caracterizado** porque el compuesto es para administración oral, parenteral o intravenosa.

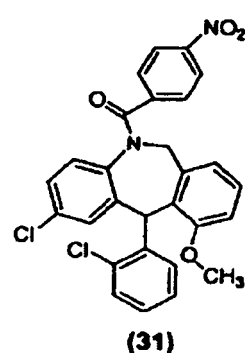
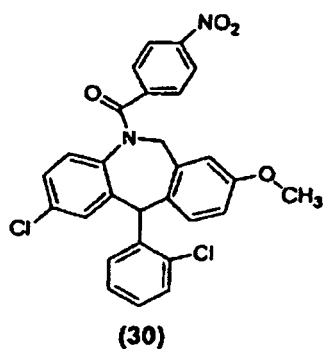
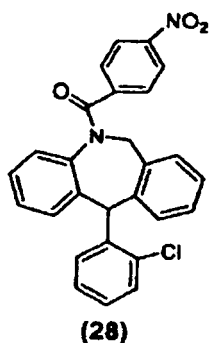
44. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 38, 39 ó 40, en el que el trastorno **caracterizado** por la proliferación de célula anormal es una enfermedad dermatológica o sarcoma de Kaposi y dicho compuesto es para administración transdérmica.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 44, **caracterizado** porque la enfermedad dermatológica se selecciona del grupo que consiste de queloides, cicatrices hipertónicas, dermatosis seborreica, infección del virus de papiloma, eczema y queratosis actínica.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, **caracterizado** porque el trastorno proliferativo de vaso sanguíneo es un trastorno angiogénico o uno vasculogénico.

47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, **caracterizado** porque el trastorno proliferativo de vaso sanguíneo es un trastorno angiogénico.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, **caracterizado** porque el compuesto se selecciona del grupo



y

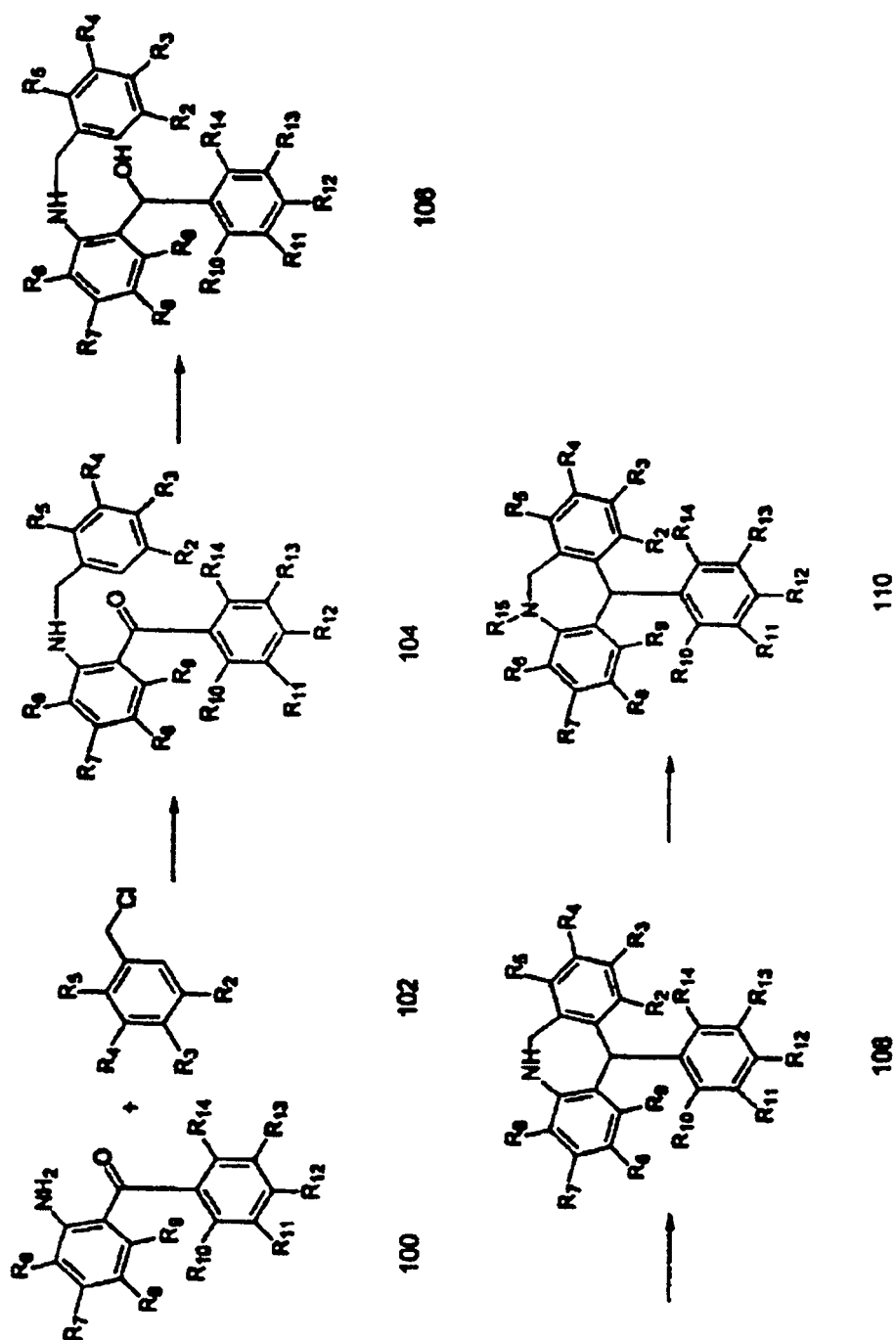


FIG. 1

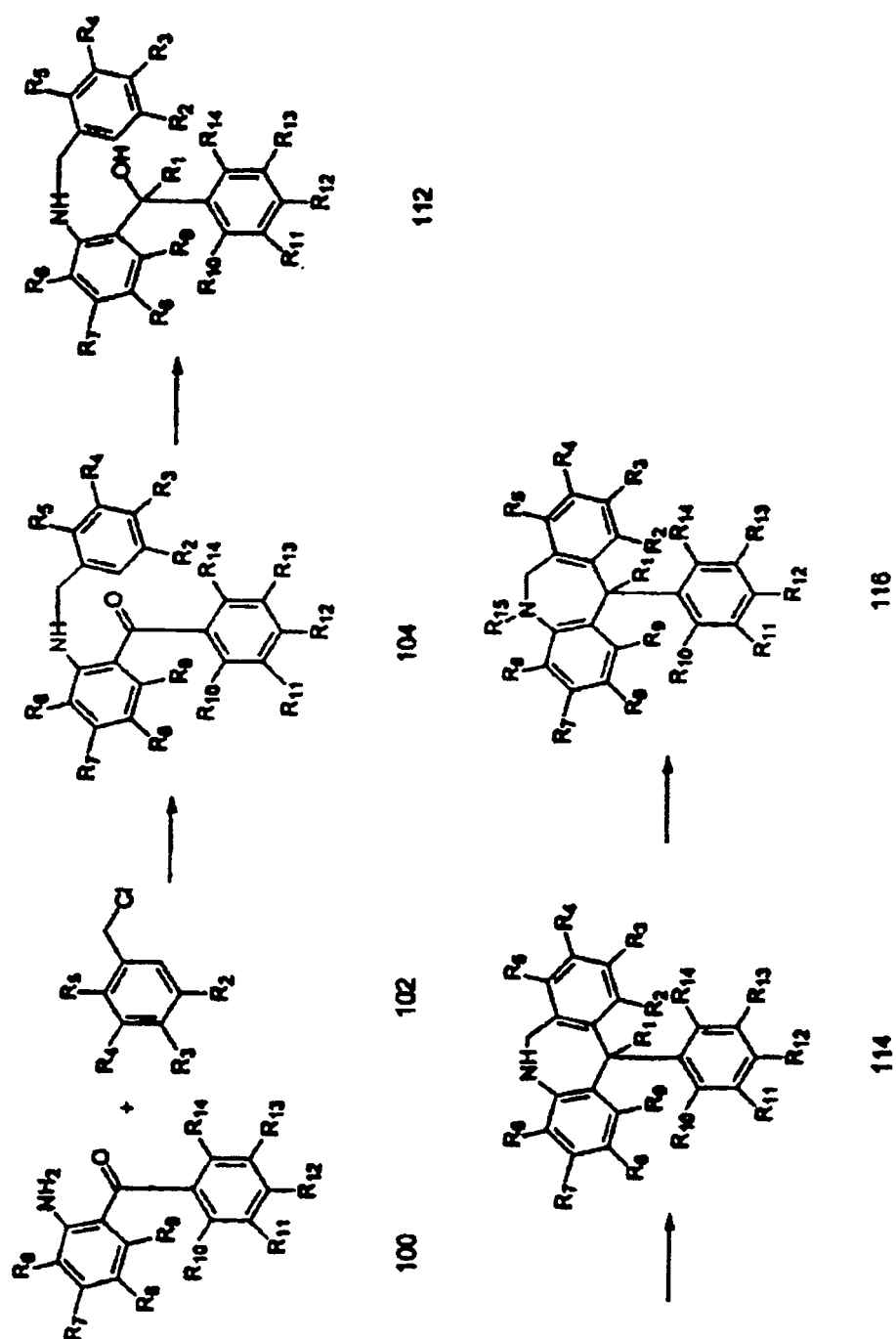


FIG. 2