



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 132**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

C07C 327/44 (2006.01)

C07C 255/31 (2006.01)

C07C 255/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99203366 .2**

86 Fecha de presentación : **26.05.1994**

87 Número de publicación de la solicitud: **0987263**

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

54 Título: **Derivados de arileno y heteroarilideno-oxindoles como inhibidores de la tirosina quinasa.**

30 Prioridad: **01.07.1993 GB 9313638**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Strada Statale 156 Km. 50
04010 Latina, IT

72 Inventor/es: **Buzzetti, Franco;**
Longo, Antonio;
Brasca, Maria Gabriella;
Orzi, Fabrizio;
Crugnola, Angelo;
Ballinari, Dario y
Mariani, Mariangela

74 Agente: **No consta**

ES 2 300 132 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de arileno y heteroarilideno-oxindoles como inhibidores de la tirosina quinasa.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 3-arilideno y 3-heteroarilideno-2-oxindol, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como agentes terapéuticos. La presente invención proporciona compuestos que tienen las siguientes fórmulas

3-[(8'-hidroxi-7'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

10 3-[(5'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

15 5-hidroxi-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

20 3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(5'-ciano-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

25 3-[(5'-hidroxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol; y

3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol,

30 estando cada compuesto en forma de los diaestereoisómeros Z o E o una mezcla de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 La invención incluye dentro de su ámbito todos los posibles isómeros, estereoisómeros, en particular isómeros Z y E y sus mezclas, y los metabolitos y los precursores metabólicos o bio-precusores (conocidos de otro modo como pro-fármacos) de los compuestos de la invención.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos, con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico y fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico y salicílico, y sales con bases inorgánicas, por ejemplo metales alcalinos, especialmente sodio o potasio, o bases de metales alcalino-térreos, especialmente calcio o magnesio, o con bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, preferiblemente trietilamina.

45 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también incluye dentro de su alcance bioprecusores farmacéuticamente aceptables (conocidos de otro modo como pro-fármacos) de los compuestos, es decir compuestos que tienen una fórmula diferente de las fórmulas anteriores, pero que no obstante, después de la administración al ser humano se convierten directa o indirectamente *in vivo* en un compuesto de la presente invención.

50 El objeto de la presente invención son los siguientes compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son nuevos y están incluidos en la fórmula general química descrita por los documentos WO 91/13055 y WO 93/01182, pero en los mismos no se describen como entidades químicas específicas:

3-[(8'-hidroxi-7'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

55 3-[(5'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

60 3-[(5'-ciano-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(5'-hidroxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

65 3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

ES 2 300 132 T3

5-amino-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

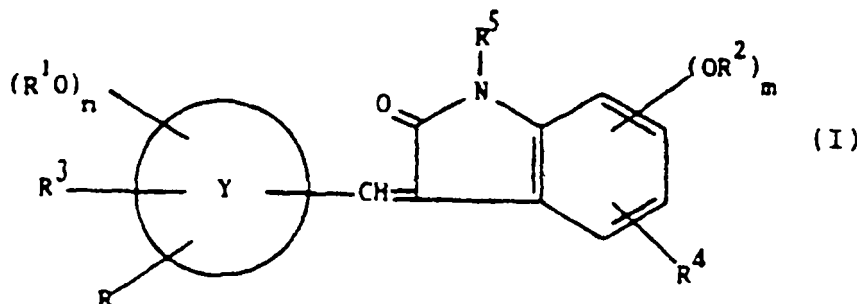
5-hidroxi-3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

que cuando sea apropiado pueden ser diaestereoisómeros Z o E o mezclas Z, E de los mismos.

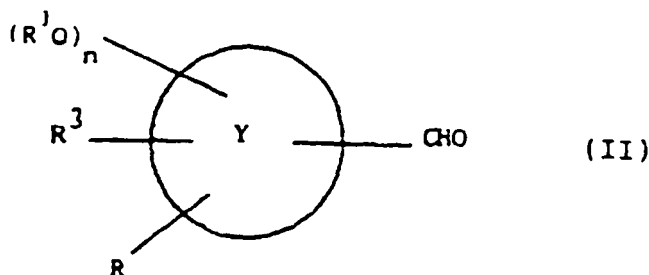
El documento WO 91/13055 se refiere a derivados de aril- y heteroariletenileno y a un procedimiento para su preparación.

El siguiente procedimiento es para propósitos ilustrativos y no es parte de la invención reivindicada:

Los compuestos de fórmula (I), como se han definido anteriormente en este documento,



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden obtenerse por un procedimiento que comprende la condensación de un aldehído de fórmula (II)



en la que

Y es un sistema de anillos bicíclicos elegido entre naftaleno, tetralina, quinolina e isoquinolina;

R es hidrógeno o un grupo oxo (=O) cuando Y es tetralina, o R es hidrógeno cuando Y es naftaleno, quinolina o isoquinolina;

cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcanofilo C₂-C₆;

m es cero, 1 ó 2;

n es cero, 1, 2 ó 3;

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, carboxi, nitro o -NR⁶R⁷ en el que cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; y en la que

a) cuando al mismo tiempo Y es naftaleno; R³ es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₆; R⁵ es hidrógeno; m es cero y n, R y R¹ son como se han definido anteriormente, entonces R⁴ es diferente de hidrógeno;

b) cuando al mismo tiempo Y es quinolina o isoquinolina; R₃ es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₆; n es cero, 1 ó 2; R⁵ es hidrógeno; m es cero y R y R¹ son como se han definido anteriormente, entonces R⁴ es diferente de hidrógeno;

ES 2 300 132 T3

c) cuando al mismo tiempo Y es tetralina en la que solamente el resto benceno está sustituido, R³ es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₆; n es cero, 1 ó 2; R⁵ es hidrógeno; m es cero, R es hidrógeno y R¹ es como se ha definido anteriormente, entonces R⁴ es diferente de hidrógeno;

5 y

d) cuando al mismo tiempo Y es naftaleno; m y n son cero; R y R³ son hidrógeno; R⁴ estando unido al átomo de carbono C-4 es halógeno o alquilo C₁-C₄, entonces R⁵ es diferente de alquilo C₁-C₂.

10 El grupo alquilo, y el resto alquilo en los grupos alcanóilo, puede ser una cadena alquilo ramificada o lineal. Un grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, en particular metilo o etilo. Un grupo alcanóilo C₂-C₆ es preferiblemente un grupo alcanóilo C₂-C₄, en particular acetilo, propionilo o butirilo.

15 Un halógeno es preferiblemente flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

Se entiende que el término tetralina preferiblemente se refiere a un sistema de anillos de 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno.

20 Cuando el grupo R oxo (=O) es un sustituyente del anillo de tetralina, dicho grupo oxo puede estar unido solamente al resto saturado del anillo de tetralina, proporcionando por tanto un sistema de anillo de 5-, 6-, 7- u 8-tetralona, preferiblemente 8-tetralona.

25 Cuando Y es tetralina preferiblemente el sustituyente oxindolilideno está en el resto benceno mientras que el R³ y el o los grupos R¹O- pueden estar en cualquiera de los anillos.

30 Cuando la tetralina está sustituida en la posición 1' con el sustituyente oxindolilideno, preferiblemente al menos un grupo -OR¹ está presente en las posiciones 2', 4', 5' y/u 8' y preferiblemente el sustituyente R³ está en la posición 4'.

De forma análoga cuando la tetralina está sustituida en la posición 2' con el sustituyente oxindolilideno, preferiblemente al menos un grupo -OR¹ está presente en las posiciones 1', 3', 4', 5' y/u 8' y el sustituyente R³ está preferiblemente en la posición 4'.

35 Cuando Y es naftaleno el R³, el o los grupos R¹O- y los sustituyentes oxindolilideno están preferiblemente en el mismo resto benceno.

40 Cuando Y es quinolina el grupo oxindolilideno está preferiblemente unido en la posición 4' o 5' del anillo de quinolina mientras que los sustituyentes R³ y R¹O- pueden estar en cualquiera de los anillos de dicho sistema de anillos.

45 Cuando Y es isoquinolina el grupo oxindolilideno está preferiblemente unido en la posición 3' o 5' del anillo de isoquinolina mientras que el o los sustituyentes R³ y R¹O- pueden estar en cualquiera de los restos de anillo.

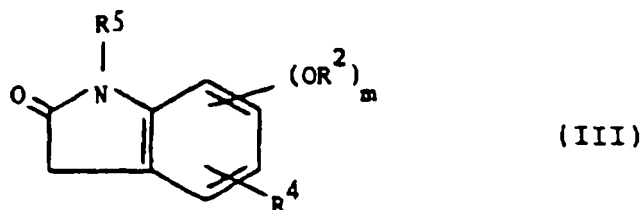
50 Cuando Y es quinolina, está preferiblemente sustituido en las posiciones 4' o 5' con el sustituyente oxindolilideno y al menos un sustituyente OR' está presente, preferiblemente en la posición 8'.

55 Preferiblemente al menos uno de los sustituyentes R⁴ o -OR² está presente en el anillo de 2-oxindol. Las posiciones de sustitución preferidas son las posiciones 4 y 5, en particular la posición 5.

60 Cuando R⁴ es carboxi, nitro o -NR⁶R⁷ en el que R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, el sustituyente R³ es preferiblemente diferente de carboxi, nitro o -NR⁶R⁷. Viceversa, cuando R³ es carboxi, nitro o -NR⁶R⁷ en el que R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, el sustituyente R⁴ es preferiblemente diferente de carboxi, nitro o -NR⁶R⁷.

65 Por supuesto solamente uno de los sustituyentes R¹O-, R²O, R³, R y R⁴ puede estar unido en la misma posición del anillo.

con un compuesto de fórmula (III)



ES 2 300 132 T3

en la que, m, R², R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente; y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y/o, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o, si se desea, convirtiendo una sal en un compuesto libre, y/o, si se desea, separando una mezcla de isómeros de un compuesto de fórmula (I) en los isómeros individuales.

5

Cada uno de los sustituyentes -OR¹, R³ y -CHO en un compuesto de fórmula (II) puede estar independientemente en cualquiera de los restos de anillo de los sistemas de anillos bicíclicos.

10 La condensación de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos como se describe a continuación en este documento. Por ejemplo puede realizarse en las condiciones de la reacción de Knoevenagel como se describe, por ejemplo, por G. Jones en *Organic Reactions* 15, 204 (1967). Los catalizadores adecuados son bases orgánicas tales como piridina, piperidina o dietilamina. La condensación puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, piridina, etanol, metanol, benceno o dioxano a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. Preferiblemente la reacción se realiza en solución de etanol caliente en presencia del catalizador piperidina.

20 Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo la des-eterificación de un compuesto de fórmula (I) en la que uno o más grupos metoxi -OR¹ y/o -OR² están presentes para obtener el derivado hidroxilo sustituido correspondiente, puede realizarse por ejemplo con tribromuro de boro como se describe por J.F.N. McOmie en *Tetrahedron* 24, 2289 (1968). La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano o benceno en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) a temperaturas que varían de aproximadamente -78°C a aproximadamente temperatura ambiente.

25 La conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que R³ y/o R⁴ es nitro en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que R³ y/o R⁴ es amino, puede realizarse siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo con una diversidad de agentes reductores, por ejemplo sulfuro sódico en solución hidroalcohólica, hierro metálico con cloruro de amonio en disolvente acuoso, o por ejemplo, hidrogenación catalítica usando por ejemplo catalizador de paladio sobre carbón vegetal a baja presión de hidrógeno en un disolvente orgánico inerte.

30 La alquilación de un compuesto de fórmula (I), en la que -OR¹ y/o -OR² es hidroxilo, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -OR¹ y/o -OR² es alcoxi C₁-C₆, puede obtenerse, por ejemplo, por reacción con hidruro sódico y yoduro de alquilo C₁-C₆ en un disolvente aromático de elevado punto de ebullición tal como xileno.

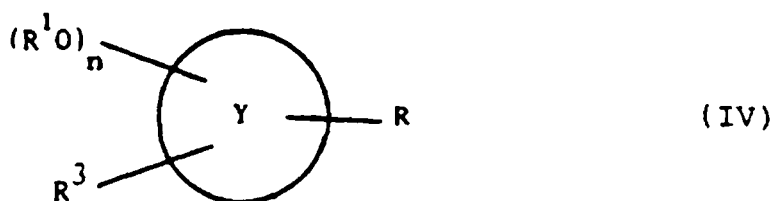
35 La acilación de un compuesto de fórmula (I), en la que -OR¹ y/o -OR² es hidroxilo, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que -OR¹ y/o -OR² es un alcanoiloxi C₁-C₆, puede realizarse, por ejemplo, por reacción con un anhídrido de ácido carboxílico adecuado en presencia de un agente básico a temperaturas que varían de temperatura ambiente a temperaturas de reflujo.

40 La salificación opcional de un compuesto de fórmula (I) así como la conversión de una sal en un compuesto libre, y la separación de una mezcla de isómeros en los isómeros individuales puede realizarse por procedimientos convencionales. Por ejemplo la separación de una mezcla de isómeros geométricos, por ejemplo isómeros Z y E, puede realizarse por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado o por cromatografía, sea cromatografía en columna o HPLC.

45

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de compuestos de fórmula (IV)

50



en la que Y, R, n, R³ y R¹ son como se han definido anteriormente.

60

65 Por ejemplo cuando el compuesto (IV) contiene grupos fenólicos, es decir R¹O- es hidroxilo, puede aplicarse el procedimiento de Reimer-Tiemann bien conocido. Por tanto el compuesto fenólico se trata con cloroformo e hidróxidos alcalinos en una solución acuosa o hidroalcohólica. Otro procedimiento útil para la síntesis de aldehídos aromáticos o fenólicos se ha descrito por H. Gross y col. en *Chem. Ber.* 96, 308 (1963). Por consiguiente un compuesto de fórmula (IV), en la que el grupo OR¹ puede estar presente o no, puede tratarse con un diclorometil éter, por ejemplo diclorometil metil éter, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts tal como tetracloruro de titanio o tricloruro de aluminio en un disolvente inerte como diclorometano o nitrobenzono a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) son conocidos o pueden obtenerse por procedimientos conocidos.

Los nuevos derivados de oxindolilideno de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por primera vez descritos en este documento e incluidos por los documentos WO 91/13055 y WO 93/01182, pueden obtenerse siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (I). Por supuesto tiene que elegirse un quinolina- o indol-carboxaldehído como apreciarán fácilmente los especialistas en la técnica.

Cuando en los nuevos compuestos de la presente invención y en los productos intermedios usados para su preparación hay grupos presentes que necesitan protegerse antes de que se realicen las reacciones descritas anteriormente, puede protegerse antes de que tenga lugar la reacción y después se puede desproteger al final de la reacción, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la química orgánica.

Los nuevos compuestos proporcionados por la presente invención, concretamente los nuevos compuestos descritos específicamente en este documento e incluidos por los documentos WO 91/13055 y WO 93/01182, se mencionan como “los compuestos de la invención”.

Farmacología

Los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria de tirosina quinasa específica. Se cree que los inhibidores de tirosina quinasa pueden ser de gran importancia en el control de la reproducción celular incontrolada, es decir en trastornos de la reproducción celular. Por tanto los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación patológica en mamíferos, incluyendo seres humanos.

Por tanto puede tratarse un ser humano o animal, por ejemplo un mamífero, por un procedimiento que comprende la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención. De este modo puede mejorarse el estado del ser humano o animal. Puede conseguirse la mejora de la patología o trastorno que esté padeciendo el ser humano o animal. Los ejemplos típicos de dichos trastornos son tumores, incluyendo leucemia tal como leucemia de mieloblastos, linfoma, sarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilm y neoplasma maligno de vejiga, mama, pulmón o tiroides; y psoriasis. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para inhibir el desarrollo de la placa ateromatosa y en el control de la angiogénesis y como agentes anti-metastásicos.

Recientes estudios sobre la base molecular o la transformación neoplásica han identificado una familia de genes, denominados oncogenes, cuya expresión aberrante causa tumorigénesis. Por ejemplo, los virus tumorales de ARN tienen dicha secuencia oncogénica cuya expresión determina la conversión neoplásica de las células infectadas. Varias de sus proteínas codificadas por los oncogenes, tales como pp60^{v-src}, p70^{gag-yes}, p130^{gag-fps} y P70^{gag-egr} presentan actividad inhibitoria de la proteína tirosina quinasa, es decir, catalizan la transferencia de γ -fosfato desde adenosina trifosfato (ATP) a restos de tirosina en un sustrato proteico. En células normales, varios receptores del factor de crecimiento, por ejemplo los receptores para PDGF, EGF, α -TGF e insulina, presentan actividad tirosina quinasa.

La unión del factor de crecimiento (GF) activa el receptor tirosina quinasa para experimentar autofosforilación y fosforilar moléculas cercanamente adyacentes en la tirosina.

Por lo tanto, se cree que la fosforilación de estos receptores tirosina quinasa desempeña un papel importante en la transducción de señales y que la función principal de la actividad tirosina quinasa en células normales es regular el crecimiento celular. La perturbación de esta actividad por las tirosina quinasa oncogénicas que tienen sobreproducción y/o presentan una especificidad de sustrato alterada, puede causar la pérdida del control del crecimiento y/o la transformación neoplásica.

Por consiguiente, un inhibidor de tirosina quinasa específico puede ser útil para investigar el mecanismo de la carcinogénesis, la proliferación celular y diferenciaciones y puede ser eficaz en la prevención y quimioterapia del cáncer y en otras afecciones proliferativas patológicas, por ejemplo como se ha mencionado anteriormente. La actividad proteínica quinasa específica de tirosina de estos compuestos se muestra por ejemplo por el hecho de que son activos en los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos a continuación en este documento.

Ensayo *in vitro*

Purificación de la quinasa p45 v-abl. La enzima usada en este ensayo fue la tirosina quinasa p45 v-abl que representa el dominio catalítico de la tirosina quinasa Abelson (aislada del virus de la leucemia murina de Abelson). La quinasa p45 v-abl se produjo y aisló como se describe por Wang y col. en J. Biol. Chem. 260, 64 (1985) y por Ferguson y col. en J. Biol. Chem. 260, 3652 (1985) y en Biochem. J. 257, 321 (1989).

Ensayo de la quinasa p45 v-abl. Se realizó la fosforilación de (Val⁵)-Angiotensina II por incubación con 40 ng de abl-quinasa purificada y (γ -³²P)-ATP, en 50 μ l de tampón que contiene Tris-HCl 25 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM y ditiotreitol 0,1 mM (tampón quinasa). La mezcla de reacción se incubó durante el tiempo indicado a 30°C y la reacción se detuvo añadiendo 50 μ l de ácido tricloroacético al 5%. Después de una breve incubación en hielo, se centrifugaron los tubos. Los sobrenadantes se depositaron puntualmente sobre cuadrados de papel de fosfocelulosa (Whatman P-81) y se lavaron extensivamente en ácido acético. Se midió la radiactividad unida a cuadrados de fosfocelulosa secos en

ES 2 300 132 T3

un contador de centelleo líquido. Se calcularon los valores de CI_{50} a partir de determinaciones por triplicado de cada punto experimental.

5 Cada inhibidor se ensayó a concentraciones que varían de 0 a 400 μg en presencia de concentraciones fijadas de péptido (2 mM) y ATP (50 μM).

Ensayo in vivo

10 *Ensayo de inhibición del crecimiento de células K562.* Se incubó 1 ml de células K562, que habían crecido en suspensión, durante 66 h con o sin suero de ternera fetal al 10% en presencia de 1 μCi de [^3H]-Timidina. Las células se recogieron, se lavaron tres veces en PBS frío y se trataron con ácido tricloroacético al 5% durante 5 min en hielo. Después de un lavado en etanol:éter 2:1, se extrajo el ADN por NaOH al 0,5 N durante 2 h a temperatura ambiente.

15 Se contó el extracto en un contador de centelleo líquido.

Los datos de actividad inhibidora para un grupo representativo de compuestos de acuerdo con la presente invención, obtenidos tanto en el ensayo de quinasa p45 v-abl *in vitro* como en el ensayo de inhibición del crecimiento de células K562 de leucemia mieloide crónica humana *in vivo* descritos anteriormente, se exponen en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Inhibición de la quinasa p45 v-abl y el crecimiento de células K562

Compuesto	CI_{50} (μM)	
	v-abl	K562
FCE 27518 (comparativo)	6,9	1,2
FCE 27566	15,6	2,2
FCE 27565	2,4	-
FCE 27866	5,2	8,75
FCE 27564	0,8	4,15
FCE 27996 (comparativo)	2,6	0,62
FCE 28359	0,39	8,15
FCE 28436	0,305	14,50
FCE 28337 (comparativo)	2,32	11,5
FCE 28360 (comparativo)	4,7	6,25
En la Tabla:		
FCE 27518 significa: 5-amino-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol; (comparativo)		
FCE 27566 significa: 3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;		
FCE 27565 significa: 3-[(5'-ciano-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;		
FCE 27866 significa: 3-[(5'-hidroxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;		
FCE 27564 significa: 3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;		
FCE 27996 significa: 5-bromo-3-[(8'-hidroxi-		

5'quinolil)metileno]-2-oxindol; (comparativo)
 FCE 28359 significa: 5-hidroxi-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;
 FCE 28436 significa: 5-amino-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;
 FCE 28337 significa: 5-hidroxi-3-[(4'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol; (comparativo)
 FCE 28360 significa: 5-amino-3-[(1',4'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol. (comparativo)

20 Como puede apreciarse a partir de los datos de actividad mostrados en la Tabla 1, los compuestos de acuerdo con la invención están dotados con propiedades biológicas valiosas.

En vista de su elevada actividad y baja toxicidad, los compuestos de la invención pueden usarse de forma segura en medicina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con azúcar o una película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal, en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, o por inyección o infusión intravenosa; o por vía tópica.

La dosificación depende de la edad, peso, estado del paciente y la vía de administración; por ejemplo, la dosificación adoptada para administración oral de los compuestos 3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol y 5-bromo-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol a seres humanos adultos puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 150-200 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Por supuesto, estos regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un vehículo o diluyente).

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención habitualmente se preparan siguiendo procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo un almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato sódico, mezclas de efervescencia; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de un modo conocido, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulado, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar o revestimiento con una película.

La dispersión líquida para administración oral puede ser por ejemplo jarabes, emulsiones y suspensiones.

El jarabe puede contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o, preferiblemente, pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas y estériles.

ES 2 300 132 T3

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitina.

5 Las composiciones para aplicación tópica, por ejemplo cremas, lociones, o pastas, pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente oleaginoso o emulsionante convencional.

El objeto de la presente invención también es el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de una composición farmacéutica para su uso como inhibidor de tirosina quinasa, en particular en el tratamiento de los trastornos patológicos citados anteriormente.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento combinado de tratamiento del cáncer o de mejora del estado de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen de cáncer, comprendiendo dicho procedimiento administrar

15 1) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

2) un agente antitumoral adicional, en cantidades y bastante cercanas suficientemente juntas en el tiempo para producir un efecto terapéuticamente útil.

20 La presente invención también proporciona productos que contienen un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral adicional en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anti-cáncer.

25 Se entiende que la expresión "agente antitumoral" comprende tanto un fármaco antimoral único como "cócteles", es decir, una mezcla de dichos fármacos, de acuerdo con la práctica clínica.

Los ejemplos de agentes antitumorales que pueden formularse con un compuesto de la invención o como alternativa, pueden administrarse en un procedimiento combinado de tratamiento, incluyen doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, etopósido, fluoro-uracilo, melfalán, ciclofosfamida, bleomicina, vinblastina y mitomicina o mezclas de dos o más de los mismos.

Los compuestos de la invención por lo tanto pueden usarse en un tratamiento para mejorar un cáncer. Pueden administrarse a un paciente que padece un cáncer que puede tratarse con un agente antitumoral, por ejemplo un glicósido de antraciclina tal como doxorrubicina, daunomicina, epirubicina o idarrubicina como se ha mencionado anteriormente, junto con el agente antitumoral.

Un compuesto de la invención y un agente antitumoral tal como un glicósido de antraciclina pueden administrarse para mejorar el estado de un paciente que tiene una leucemia tal como leucemia mieloblástica, linfoma, sarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilm o neoplasma maligno de vejiga, mama, pulmón o tiroides.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención.

Ejemplo 1

45 (Comparativo)

5-hidroxi-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol

50 Se calentó una solución de 8-hidroxiquinolina-5-carboxaldehído (173 mg, 1 mmol), 5-hidroxi-2-oxindol (149 mg, 1 mmol) y piperidina (60 mg, 0,7 mmol) en etanol absoluto (10 ml) durante 3 h a 60-70°C en atmósfera de nitrógeno. Después se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/etanol al 4% como eluyente para dar el compuesto del título puro en un rendimiento de aproximadamente el 60%.

55 Como alternativa, la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se enfrió a 0-5°C, se filtró el precipitado, se lavó el residuo con etanol enfriado en hielo y finalmente se secó al vacío. Se obtienen compuestos de mayor pureza por cristalización adicional en etanol.

60 $C_{18}H_{12}N_2O_3$ requiere: C 71,05 H 3,98 N 9,20
encontrado: C 71,01 H 3,85 N 9,15

MS m/z 304

65 RMN δ ppm: 6,5-6,7 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,93 (dd, 1H), 10,30 (s a, 1H).

ES 2 300 132 T3

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pueden prepararse los siguientes compuestos:

5-amino-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol; (comparativo)

5 $C_{18}H_{12}N_2O_2$ requiere: C 74,98 H 4,20 N 9,72
 encontrado: C 74,76 H 4,31 N 9,43

MS m/z 288

10 RMN δ ppm: 6,4-6,6 (mm, 3H), 7,18 (d, 1H) 7,62 (dd, 1H) 7,84 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,93 (dd, 1H), 10,14 (s a, 1H).

3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

15 $C_{18}H_{14}N_2O$ requiere: C 78,81 H 5,14 N 10,21
 encontrado: C 78,56 H 5,01 N 10,11

20 MS m/z 274

RMN δ ppm: 2,46 (s, 3H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,48 (s a, 1H), 11,86 (s a, 1H).

3-[(5'-ciano-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

25 $C_{18}H_{11}N_3O$ requiere: C 75,77 H 3,89 N 14,73
 encontrado: C 75,71 H 3,55 N 14,51

30 MS m/z 285

RMN δ ppm: 6,8-7,2 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,62 (s a, 1H), 12,4 (s a, 1H).

35

3-[(5'-hidroxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

40 $C_{17}H_{12}N_2O_2$ requiere: C 73,89 H 4,38 N 10,14
 encontrado: C 73,55 H 4,36 N 9,97

MS m/z 276

45 RMN δ ppm: 6,75 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,34 (d, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,8 (s a, 1H).

3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

50 $C_{16}H_{14}N_2O_2$ requiere: C 74,47 H 4,86 N 9,65
 encontrado: C 74,35 H 4,72 N 9,54

MS m/z 290

55 RMN δ ppm: 3,87 (s, 3H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,12 (ddd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,49 (s a, 1H) 11,88 (s a, 1H).

3-[(8'-hidroxi-7'-quinolil)metileno]-2-oxindol

60 $C_{18}H_{12}N_2O_2$ requiere: C 74,98 H 4,20 N 9,72
 encontrado: C 79,81 H 4,31 N 9,43

65 MS m/z 288

RMN δ ppm: 6,8-6,9 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 10,6 (s a, 1H).

ES 2 300 132 T3

5-hidroxi-3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

RMN δ ppm: 2,42 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).

5

Compuestos comparativos

3-[(4'-amino-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

10

3-[(4'-dimetilamino-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

3-[(4'-carboxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

15

5-hidroxi-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

20

5-carboxi-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(2'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(4'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol

25

RMN δ ppm: 1,69 (m, 4H), 2,5-2,7 (m, 4H), 6,57 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,8 (s a, 1H), 10,17 (s, 1H).

5-amino-3-[(2'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

30

5-amino-3-[(4'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(2'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

35

5-carboxi-3-[(4'-hidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(4',5'-dihidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

40

5-hidroxi-3-[(4',8'-dihidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(4',5'-dihidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(4',8'-dihidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

45

5-carboxi-3-[(4',5'-dihidroxi-1'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

3-[(4'-amino-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

3-[(4'-carboxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

50

5-hidroxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

55

5-carboxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(1'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(3'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

60

5-hidroxi-3-[(4'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(1'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

65

5-amino-3-[(3'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(4'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

ES 2 300 132 T3

5-carboxi-3-[(1'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(3'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5 5-carboxi-3-[(4'-hidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(1',4'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

10 5-hidroxi-3-[(4',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(4',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(3',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

15 5-hidroxi-3-[(3',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(1',4'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol.

20 RMN δ ppm: 1,69 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,4 (s a, 1H), 8,9 (s a, 1H), 9,7 (s a, 3H), 10,71 (s, 1H).

5-amino-3-[(4',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

25 5-amino-3-[(4',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(3',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(3',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

30 5-carboxi-3-[(1',4'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(4',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

35 5-carboxi-3-[(4',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(3',5'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

40 5-carboxi-3-[(3',8'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(1',4',5'-trihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(1',4',8'-trihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol;

45 3-[(8'-oxo-1',4'-dihidroxi-2'-tetralil)metileno]-2-oxindol

RMN δ ppm: 2,03 (m, 2H), 2,70 y 2,89 (dos m, 4H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 12,5 (s a, 1H), 12,8 (s a, 1H).

50

5-hidroxi-3-[(5'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(5'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

55 5-carboxi-3-[(5'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

60 5-amino-3-[(4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-carboxi-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

65 5-hidroxi-3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

ES 2 300 132 T3

5-carboxi-3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-bromo-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol

5 RMN δ ppm: 6,76 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,8-9,0 (m, 4H), 10,66 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

10 5-fluoro-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol

10 RMN δ ppm: 6,8-6,9 (m, 2H), 7,04 (ddd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,5 (s a, 1H), 10,65 (s, 1H).

Compuestos de la invención

15 3-[(5'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

20 5-hidroxi-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

RMN δ ppm: 3,86 (s, 3H), 6,5-6,7 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,37 (d, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,8 (s a, 1H).

25 5-amino-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol

RMN δ ppm: 3,87 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 9,65 (s a, 3H), 10,67 (s, 1H), 12,03 (d, 1H).

30 y

5-hidroxi-3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol.

Ejemplo 2

35 (Comparativo)

5-hidroxi-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol

40 A una solución agitada de 5-metoxi-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol (305 mg, 1 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, durante un periodo de 10 min, una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (3 ml, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a -78°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 h a $20-25^{\circ}\text{C}$ se enfrió la mezcla a -10°C y después se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (10 ml) en un periodo de 10 min. Después de la adición
45 de acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a sequedad. El residuo se cristalizó en etanol dando por tanto el compuesto del título puro en un rendimiento del 70%.

50 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ requiere: C 78,30 H 5,88 N 4,81
encontrado: C 78,15 H 5,75 N 4,71

MS m/z 291

IR cm^{-1} : 3600-2600 (NH,OH), 1655 (amida), 1610 (amida), 1585, 1535 (C=C).

55 Ejemplo 3

(Comparativo)

60 *5-amino-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol*

A una solución de 5-nitro-3-[(1'-tetralil)metileno]-2-oxindol (320 mg, 1 mmol) en etanol anhidro (20 ml) se añadió paladio sobre carbón vegetal (20 mg) y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se hubieron captado 3 equivalentes de hidrógeno. La captación de hidrógeno se dibujó en una curva como una función
65 del tiempo. Se filtró el catalizador y la solución se concentró al vacío hasta que comenzó la cristalización. Después se enfrió la mezcla a $0-5^{\circ}\text{C}$, se filtró, se lavó el residuo con etanol enfriado en hielo y se secó al vacío. Por tanto se obtuvo el compuesto del título casi puro en un rendimiento de aproximadamente el 80%.

ES 2 300 132 T3

$C_{19}H_{18}N_2O$ requiere: C 78,59 H 6,25 N 9,65
encontrado: C 78,45 H 6,13 N 9,55

MS m/z 290

IR cm^{-1} : 3400-3200 (NH), 1660 (amida), 1610 (amida) 1580, 1530 (C=C).

Ejemplo 4

(Comparativo)

5-metoxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol

A una suspensión de hidruro sódico al 95% (28 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) enfriada con un baño de propanol en hielo se añadió en 15 min con agitación una solución de 5-hidroxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol (291 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml). Cuando se detuvo la evolución del hidrógeno, se añadió una solución de yodometano (156 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) en 15 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mayoría del DMF se retiró por destilación en vacío, después se añadió agua al residuo y se extrajo el producto en etilacetato. Se secó la solución orgánica que contenía el producto deseado, se evaporó el disolvente y se cristalizó el aceite restante por trituración con etanol. Por tanto se obtuvo el compuesto del título puro en un rendimiento de aproximadamente el 60%.

$C_{20}H_{19}NO_2$ requiere: C 78,66 H 6,27 N 4,59
encontrado: C 78,51 H 6,11 N 4,35

MS m/z 305

IR cm^{-1} : 3400-3200, 1655,1605 (amida), 1580, 1530 (C=C).

Ejemplo 5

(Comparativo)

5-acetoxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol

A una solución enfriada de 5-hidroxi-3-[(2'-tetralil)metileno]-2-oxindol (291 mg, 1 mmol) en piridina seca (0,5 ml) se añadió anhídrido acético (306 mg, 3 mmol) y se mantuvo la mezcla a 0-5°C durante una noche. Después de ello se concentró la mezcla al vacío, se disolvió el residuo en diclorometano, se lavó la fase orgánica con agua y después se evaporó a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en cloroformo/metanol para producir el compuesto del título casi puro en un rendimiento de aproximadamente el 80%.

$C_{21}H_{19}NO_3$ requiere: C 75,66 H 5,74 N 4,20
encontrado: C 75,59 H 5,81 N 4,15

MS m/z 333.

Ejemplo 6

(Comparativo)

1,4-dihidroxi-2-tetralincarboxaldehído

A una solución de 1,4-dihidroxi-tetralina (1,640 g, 0,010 mol) en diclorometano (50 ml) se añadió tetracloruro de titanio (5,69 g, 0,03 mol). Después se añadió gota a gota 1,1-diclorodimetil éter (1,73 g, 0,015 mol) en agitación vigorosa y se agitó la mezcla de reacción durante otras 3 h a temperatura ambiente. Finalmente se añadió ácido clorhídrico al 5% (10 ml) en enfriamiento con hielo.

Se separó la fase orgánica y la fase acuosa residual se extrajo repetidamente con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan al vacío.

El residuo se cristalizó en benceno o como alternativa se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con benceno/etilacetato 85:15 produciendo el compuesto del título puro en un rendimiento de aproximadamente el 60% (1,080 g), p.f. 145°C.

MS m/z 180

ES 2 300 132 T3

RMN δ ppm: 10,4 (s a, OH), 9,7 (s, CHO), 9,1 (s a, OH), 6,9 (s, H arom), 2,8 (m, 5-CH₂, 8-CH₂), 1,9 (m, 6-CH₂, 7-CH₂).

5 Ejemplo 7

(Comparativo)

10 Procediendo de acuerdo con la técnica del Ejemplo 1 anterior y los Ejemplos 1, 2 y 7 del documento WO 91/13055 y partiendo de un quinolina-, tetralin- o naftaleno-carboxaldehído adecuado y cianoacetamida, cianotioacetamida o 4-hidroxibencilcianida pueden obtenerse los siguientes compuestos.

15 *2-(4-hidroxifenil)-3-(1,4-dimetoxi-2-naftil)acrilonitrilo*

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ requiere: C 68,07 H 5,00 N 9,93
encontrado: C 67,98 H 5,02 N 9,92

20 MS m/z 282

RMN δ ppm: 3,90 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,60 (1H, s), 7,70 (2H, m), 7,8, 8,0 (2H, dos S), 8,15 (2H, m), 8,49 (1H, s).

25 *2-ciano-3-(4-quinolil)acrilamida*

$C_{13}H_9N_3O$ requiere: C 69,95 H 4,06 N 18,82
encontrado: C 69,86 H 4,01 N 18,75

30 MS m/z 223

IR cm^{-1} : 3400, 3299 (NH), 2210 (CN), 1680 (CO), 1610, 1590, 1580 (C=C).

35 *2-ciano-3-(3-indolil)acrilamida*

$C_{12}H_9N_3O$ requiere: C 68,24 H 4,29 N 19,89
encontrado: C 68,11 H 4,21 N 19,85

40 MS m/z 211

IR cm^{-1} : 3400, 3150 (NH), 2220 (CN), 1680 (CO), 1605, 1590, 1580 (C=C).

45 *2-ciano-3-(1,4-dihidroxi-2-tetralil)acrilamida*

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ requiere: C 65,10 H 5,46 N 10,85
encontrado: C 65,16 H 5,58 N 10,67

50 MS m/z 258

IR cm^{-1} : 3200-3400 (NH,OH), 2210 (CN), 1680 (CO), 1610, 1595 (C=C).

55 *2-ciano-3-(1,4-dihidroxi-2-tetralil)tioacrilamida*

$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ requiere: C 61,30 H 5,14 N 10,21 S 11,69
encontrado: C 61,25 H 5,01 N 10,05 S 11,65

60 MS m/z 274

65 IR cm^{-1} : 3100-3400 (NH,OH), 2200 (CN), 1620, 1570 (C=C).

ES 2 300 132 T3

2-ciano-3-(2-hidroxi-1-naftil)acrilonitrilo

$C_{14}H_8N_2O$ requiere: C 76,33 H 3,66 N 12,72
encontrado: C 76,11 H 3,71 N 12,73

MS m/z 220

RMN δ ppm: 7,36 (d, 1H), 7,5-7,9 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

2-ciano-3-(2-naftil)acrilamida

$C_{14}H_{10}N_2O$ requiere: C 75,66 H 4,54 N 12,60
encontrado: C 75,63 H 4,51 N 12,65

MS m/z 225

IR cm^{-1} : 3390 (NH), 3180 (NH), 2210 (CN), 1690 (CO), 1615 (amida), 1595, 1585 (arom).

2-ciano-3-(2-naftil)tioacrilamida

$C_{14}H_{10}N_2S$ requiere: C 70,56 H 4,23 N 11,76 S 13,45
encontrado: C 69,12 H 4,35 N 11,98 S 13,10

MS m/z 238

RMN δ ppm: 7,65 (2H, m), 8,05 (4H, m), 8,24 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,68, 10,15 (2H, s a).

2-ciano-3-(3,5-dihidroxi-2-naftil)acrilamida

$C_{14}H_{10}N_2O_3$ requiere: C 66,13 H 3,97 N 11,02
encontrado: C 66,98 H 3,85 N 10,72

MS m/z 254.

Ejemplo 8

Pueden prepararse comprimidos que pesan cada uno 0,150 g y que contienen 25 mg de la sustancia activa, del siguiente modo:

Composición (para 10.000 comprimidos):

5-amino-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol	250 g
Lactosa	800 g
Almidón de maíz	415 g
Talco en polvo	30 g
Estearato de magnesio	5 g

Se mezcla el 5-amino-3-[(8'-hidroxi-5'-quinolil)metileno]-2-oxindol, la lactosa y la mitad del almidón de maíz; después se fuerza la mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla de 0,5 mm.

Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml) y se usa la pasta resultante para granular el polvo. Se seca el granulado, se tritura en un tamiz de tamaño de malla de 1,4 mm, después se añade la cantidad restante de almidón, talco y estearato de magnesio, se mezclan cuidadosamente y se procesa en comprimidos.

ES 2 300 132 T3

Ejemplo 9

Pueden prepararse cápsulas, cada una con una dosis de 0,200 g y que contienen 20 mg de la sustancia activa:

5 Composición para 500 cápsulas:

	3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2 oxindol	10 g
10	Lactosa	80 g
	Almidón de maíz	5 g
	Estearato de magnesio	5 g

15

Esta formulación se encapsula en cápsulas de gelatina duras de dos piezas y se dosifican a 0,200 g para cada cápsula.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

5 3-[(8'-hidroxi-7'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(5'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

10 3-[(8'-hidroxi-4'-quinolil)metileno]-2-oxindol;

5-hidroxi-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

5-amino-3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

15 5-hidroxi-3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(2'-metil-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

20 3-[(5'-ciano-3'-indolil)metileno]-2-oxindol;

3-[(5'-hidroxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol; y

3-[(5'-metoxi-3'-indolil)metileno]-2-oxindol,

25 estando cada compuesto en forma de los diaestereoisómeros Z o E o una mezcla de los mismos; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que contiene un vehículo y/o diluyente adecuado y, como principio activo, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un inhibidor de tirosina quinasa.

35 4. Un compuesto o sal, de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como un agente antiproliferativo, un agente anti-metastásico o anti-cáncer, para inhibir el desarrollo de la placa ateromatosa o en el control de la angiogénesis.

40 5. Productos que contienen un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral adicional en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anti-cáncer.