



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 694**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04776037 .6**
(86) Fecha de presentación : **19.05.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1626714**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

(54) Título: **Diaril ureas para enfermedades mediadas por el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.**

(30) Prioridad: **20.05.2003 US 471735 P**
17.11.2003 US 520399 P
25.03.2004 US 556062 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2008

(73) Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516, US

(72) Inventor/es: **Wilhelm, Scott;**
Dumas, Jacques;
Ladouceur, Gaetan;
Lynch, Mark y
Scott, William, J.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 288 694 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

Diaril ureas para enfermedades mediadas por el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

5 Esta solicitud reivindica las ventajas de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 60/556.062, presentada el 25 de Marzo, 2004, 60/520.399, presentada el 17 de Noviembre, 2003, y 60/471.735, presentada el 20 de Mayo, 2003, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

10 Uno de los reguladores clave de la formación estromática es el factor de crecimiento derivado de plaquetas, también denominado PDGF. El PDGF fue identificado originalmente como el producto del oncogen v-sis del virus del sarcoma de simios (Heldin, C.H., *et al.*, J Cell Sci Suppl, 1985, 3, 65-76). Este factor de crecimiento está formado por dos cadenas peptídicas, referidas como cadenas A y B que comparten una homología del 60% en su secuencia
15 de aminoácidos primaria. Las cadenas están entrecruzadas con disulfuro para formar la proteína madura de 30 kDa compuesta por los homo- o hetero-dímeros AA, BB o AB. El PDGF se encuentra a elevados niveles en las plaquetas, y es expresado por las células endoteliales y las células de la musculatura lisa vascular. El PDGF se une con gran afinidad al receptor de PDGF, un receptor tirosina cinasa transmembrana de 124 kDa de 1106 aminoácidos (Heldin, C.H., A. Ostman, y L. Ronnstrand, Biochim Biophys Acta, 1998, 1378(1), 79-113). El PDGFR se encuentra en forma
20 de cadenas de homo- o hetero-dímeros que tienen una homología total del 30% en su secuencia de aminoácidos y una homología del 64% entre sus dominios cinasa (Heldin, C.H., *et al.* Embo J, 1988, 7(5), 1387-93). El PDGFR es un miembro de la familia de receptores tirosina cinasa con dominios cinasa divididos que incluye VEGFR2 (KDR), c-Kit, y FLT3. El receptor de PDGF es expresado principalmente en fibroblastos, células musculares lisas, y pericitos y en un grado menor en neuronas, células mesangiales del riñón, de Leydig, y de Schwann del sistema nervioso central.
25 Después de unirse al receptor, el PDGF induce la dimerización del receptor y experimenta auto- y trans-fosforilación de los restos tirosina que aumenta la actividad cinasa del receptor y promueve el reclutamiento de efectores aguas abajo por medio de la activación de los dominios de unión a la proteína SH2. Numerosas moléculas de señalización forman complejos con el PDGFR activado incluyendo PI-3-cinasa, fosfolipasa C-gamma, src y GAP (proteína de activación de GTPasa para p21-ras) (Soskic, V., *et al.* Biochemistry, 1999, 38(6), 1757-64). Por medio de la activación de la PI-3-cinasa, el PDGF activa la ruta de señalización Rho que induce la motilidad y la migración celular, y por medio de la
30 activación de GAP, induce la mitogénesis a través de la activación de p21-ras y la ruta de señalización MAPK.

En adultos, la principal función del PDGF es facilitar e incrementar la velocidad de curación de las heridas y para mantener la homeostasis de los vasos sanguíneos (Baker, E.A. y D.J. Leaper, Wound Repair Regen, 2000, 8(5), 392-
35 8; Yu, J., A. Moon, and H.R. Kim, Biochem Biophys Res Commun, 2001, 282(3), 697-700). El PDGF se encuentra a elevadas concentraciones en las plaquetas y es un potente quimioatrayente para los fibroblastos, las células de músculo liso, los neutrófilos y los macrófagos. Además de su papel en la curación de heridas el PDGF ayuda a mantener la homeostasis vascular. Durante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, el PDGF recluta pericitos y células de músculo liso que son necesarias para la integridad estructural de los vasos. Se piensa que el PDGF juega un papel
40 similar durante la neovascularización tumoral. Como parte de su papel en la angiogénesis, el PDGF controla la presión de los fluidos intersticiales, regulando la permeabilidad de los vasos por medio de su regulación de la interacción entre las células del tejido conectivo y la matriz extracelular.

La familia de ligandos de PDGFR es un grupo de ligandos homo- y heterodiméricos unidos por medio de un
45 puente disulfuro que se pueden encontrar en tres formas, AA, AB y BB. El PDGF es un potente mitógeno y factor quimiotáctico para una variedad de células mesenquimáticas, tales como los fibroblastos, las células del músculo liso vascular, las células mesangiales glomerulares y las células gliales del cerebro. El PDGF ha sido implicado en una variedad de afecciones patológicas, incluyendo el cáncer, la aterosclerosis, la restenosis, la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, y la glomerulonefritis. El PDGF ejerce su actividad biológica mediante la unión al receptor de PDGF (PDGFR) que induce la dimerización del receptor. PDGF-AA induce solamente dímeros de receptor α/α , PDGF-AB induce dímeros de receptor α/α y α/β , y PDGF-BB induce las tres combinaciones diméricas de receptor. Una vez dimerizado, el PDGFR experimenta una trans-fosforilación en una tirosina, activándola para las interacciones de
50 señalización intracelulares que median los cambios en la expresión génica, la migración celular y la proliferación.

Después de la lesión vascular se ajusta el procedimiento reparativo restenótico, y en unos pocos días las células de músculo liso vascular (vSMC) lesionadas y muertas liberan factores de crecimiento, tales como bFGF, que induce la proliferación de vSMC mediales a lo largo de los 3-5 días siguientes. Las vSMC migran a la neointima, donde
55 aproximadamente la mitad experimentan una proliferación del ciclo celular en la íntima, y la otra mitad no se divide. El PDGF-BB puede ser un factor quimiotáctico central implicado en la curación de heridas después del trauma vascular ya que es tanto mitogénico para las vSMC cultivadas por medio de la activación de los receptores de PDGF, como quimiotáctico por medio de la activación de PDGFR β . *In vivo*, el PDGF-BB actúa predominantemente como factor quimiotáctico sobre vSMC. Se ha demostrado que la inyección de PDGF-BB incrementa la migración de vSMC más de 10 veces, pero la proliferación solamente 2 veces (A. Jawein *et al.* J. Clin. Invest. 1992, 89, 507). Además, se ha
60 demostrado que los anticuerpos anti-PDGF bloquean la migración de vSMC, pero no su proliferación (G.A.A. Ferns Science 1991, 253, 1129). El inhibidor de PDGFR RPR101511A evitaba la restenosis definida angiográficamente siguiente a angioplastia (G. Bilder *et al.* Circulation 1999, 99, 3292). De un modo similar, se demostró que el inhibidor de PDGFR CT52923 inhibe la formación de la neointima siguiente a la lesión de la arteria carótida en los estudios *in vivo* en rata (J.C. Yu *et al.* J. Pharmacol. Exp. Therap. 2001, 298, 1172).

La transducción de la señal a través de PDGFR ha sido ligada a la migración y proliferación de las células de músculo liso vascular (vSMC) que conduce a la vasculopatía del aloinjerto y por último al rechazo del injerto. Se demostró que el inhibidor de PDGFR AG-1295 reducía la formación de neoíntima en la vasculopatía de aloinjerto aórtico en un modelo de rata de formación de neoíntima (M. Karck *et al.* Transplantation 2002, 74, 1335).

A pesar de la evidencia biológica de que los inhibidores de PDGFR conocidos en la técnica tienen el potencial de ser utilizados en medicamentos, existe la necesidad de nuevos inhibidores de este receptor tirosina cinasa.

Las diarilureas son una clase de inhibidores de serina-treonina cinasa así como inhibidores de la tirosina cinasa bien conocidos en la técnica. Las siguientes publicaciones ilustran su utilidad como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer, los trastornos de la angiogénesis, y los trastornos inflamatorios:

Redman *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 9-12.

Smith *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778.

Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2047-2050.

Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2051-2054.

Ranges *et al.*, Book of Abstracts, 220th ACS National Meeting, Washington, DC, USA, MEDI 149.

Dumas *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1559-1562.

Lowinger *et al.*, Clin. Cancer Res. 2000, 6(suppl.), 335.

Lyons *et al.*, Endocr. Relat. Cancer 2001, 8, 219-225.

Riedl *et al.*, Book of Abstracts, 92° AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, resumen 4956.

Khire *et al.*, Book of Abstracts, 93° AACR Meeting, San Francisco, CA, USA, resumen 4211.

Lowinger *et al.*, Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110

Regan *et al.*, J Med Chem. 2002, 45, 2994-3008.

Pargellis *et al.*, Nature Struct. Biol 2002, 9(4), 268-272.

Carter *et al.*, Book of Abstracts, 92° AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, resumen 4954.

Vincent *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1900.

Hilger *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1916

Moore *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1816

Strumberg *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 121.

Madwed JB: Book of Abstracts, Protein Kinases. Novel Target Identification and Validation for Therapeutic Development, San Diego, CA, USA, Marzo 2002.

Roberts *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 473.

Tolcher *et al.*, Book of Abstracts, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 334.

Karp *et al.*, Book of Abstracts, 38° AACR Meeting, San Francisco, CA, USA, resumen 2753.

Descripción de la invención

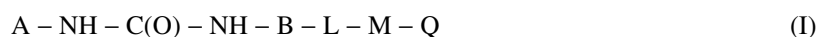
La presente invención proporciona el uso de compuestos específicos para la fabricación de un medicamento para tratar, aliviar, prevenir, modular, etc., las afecciones y enfermedades en seres humanos y otros mamíferos que están asociadas con y/o mediadas por rutas de transducción de la señal que comprenden el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Los métodos de la presente invención proporcionan especialmente la modulación de enfermedades y afecciones asociadas y/o mediadas por PDGFR-beta.

En particular, la presente invención proporciona dispositivos (p. ej., stents y otros materiales en contacto con la sangre y/o las células), composiciones, y el uso de compuestos específicos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, alivio, prevención, o modulación de la restenosis siguiente a cirugía angioplástica u otros procedimientos.

tos invasivos que afectan al sistema vascular, y al rechazo de injertos siguiente al transplante de un tejido donador a un anfitrión. El uso puede comprender, p. ej., la utilización de un compuesto de arilurea como se describe más abajo, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y los profármacos del mismo.

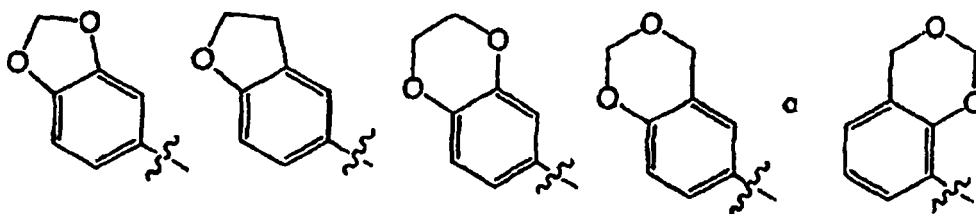
Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para tratar cualquiera de las afecciones o enfermedades mediadas por PDGFR-beta, incluyendo cualquier consecuencia no deseada y/o perjudicial de un procedimiento invasivo realizado en el organismo, especialmente en el sistema vascular, incluyendo, pero no limitadas a, angioplastia, aterectomía, injerto arterial, introducción de un stent en la pared del vaso, y endarterectomía. Los compuestos pueden ser aplicados directamente en la zona afectada (p. ej., combinados con un material o portador diseñado para liberar el compuesto) o en un dispositivo o material que es introducido en el sitio diana.

Los compuestos de arilurea utilizados según la presente invención comprenden compuestos de Fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, profármacos de los mismos, y cualquiera de los derivados activos de los mismos, que son referidos colectivamente en la presente memoria como "compuestos de la invención" y similares. La Fórmula I es como sigue:



donde

A es fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, halogenoalquilo C₁-C₅, hasta perhaloalquilo, alcoxi C₁-C₅, halógeno, ciano, y nitro; Alternativamente, A es un grupo de fórmula:



opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅ y halógeno;

B es fenileno o naftileno, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, halogenoalquilo C₁-C₅, hasta perhaloalquilo, alcoxi C₁-C₅, halógeno, ciano, y nitro;

L es un conector seleccionado entre -O- o -S-;

M es un anillo de piridina, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₅, halogenoalquilo C₁-C₅, hasta perhaloalquilo, alcoxi C₁-C₅, halógeno, e hidroxilo; y

Q es ciano, -C(O)-R₁, o -C(O)-NR₁R₂, donde R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H o alquilo inferior.

Los grupos alquilo C₁-C₅ adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, y pentilo, así como los isómeros ramificados tales como isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, etc. El término "alcoxi C₁-C₅" representa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene átomos de carbono saturados que pueden ser lineales o ramificados con ramificación sencilla o múltiple, e incluye grupos tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y similares. También incluye grupos halogenados tal como 2,2-dicloroetoxi, trifluorometoxi, y similares.

Los halógenos adecuados incluyen F, Cl, Br, y/o I, siendo posible desde una sustitución única a una sustitución per (esto es todos los átomos H de un grupo remplazados por un átomo de halógeno) donde un grupo alquilo está sustituido con halógeno, siendo también posible una sustitución mixta de tipos de átomos de halógeno en un radical dado. Los halógenos preferidos son Cl, Br y F.

El término "halogenoalquilo C₁-C₅ hasta perhaloalquilo" incluye los grupos alquilo que tienen uno o más hidrógenos del alquilo remplazados por halógeno, y grupos alquilo que tienen todos los hidrógenos del alquilo remplazados por halógeno. Los ejemplos incluyen clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y similares.

Cuando cualquier radical es "sustituido", puede tener hasta el número más alto de sustituyentes indicados, y cada sustituyente puede estar localizado en cualquier posición disponible del radical anclado a través de cualquier átomo del sustituyente. "Cualquier posición disponible" significa cualquier posición del radical que es químicamente accesible por medios conocidos en la técnica o ilustrado en la presente memoria y que no crea una molécula indebidamente inestable. Cuando existen dos o más sustituyentes en cualquier radical, cada sustituyente se define independientemente de cualquier otro sustituyente y puede, por consiguiente, ser igual o diferente. El término "opcionalmente sustituido"

significa que el radical modificado de este modo puede no estar sustituido, o estar sustituido con el sustituyente o los sustituyentes identificados.

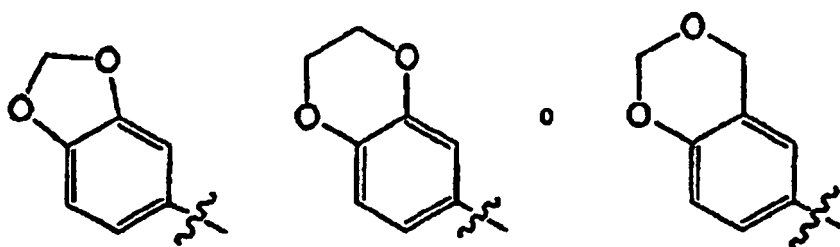
Se entiende que puesto que M es piridina, el término “hidroxi” como sustituyente de piridina opcional incluye 2-, 3-, y 4-hidroxipiridina, pero también incluye aquellas estructuras referidas en la técnica como 1-oxopiridina, 1-hidroxipiridina y N-óxido de piridina.

Cuando se utiliza la forma plural de los compuestos, sales, y similares, en la presente memoria, ésta se toma para representar también un único compuesto, sal, o similar.

Los compuestos de la invención de particular interés incluyen aquellos de Fórmula I donde B es fenileno, opcionalmente sustituido con halógeno.

Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos de Fórmula I donde L es -O-.

Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos de Fórmula I donde A es fenilo, sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, halogenoalquilo C₁-C₅, hasta perhaloalquilo, alcoxi C₁-C₅, y halógeno, o A es un grupo de fórmula:



opcionalmente sustituido con 1-6 átomos de halógeno.

Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos de Fórmula I donde:

A es 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 4-bromo-3-(trifluorometil)fenilo, o 2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ilo;

B es fenileno, clorofenileno o fluorofenileno; L es -O-;

M es piridina o 1-hidroxipiridina; y

Q es ciano, C(O)-NH₂, o C(O)-NHMe.

Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos seleccionados entre:

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,

N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi) fenil)urea, y

N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas geométricas. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y diastereoisómeros), están incluidas en el alcance de la presente invención. Numerosos compuestos de Fórmula I poseen centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes. Estos compuestos pueden existir por lo tanto en formas racémicas y ópticamente activas así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de las mismas, y en forma de diastereoisómeros y mezclas diastereoisoméricas. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en configuración (*R*) o (*S*) o en configuración (*R,S*). En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida en torno a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Se considera que todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas diastereoisoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, sustancialmente puras, y enantiómeros puros, están dentro del alcance de los compuestos de esta invención y son referidos colectivamente cuando se hace referencia a los compuestos de esta invención. Por lo tanto, los métodos de la presente invención abarcan el uso de cualquier forma racémica aislada y ópticamente activa de los compuestos descritos en la Fórmula I que poseen actividad inhibidora de PDGFR.

Los métodos de separación de las mezclas enantioméricas son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los isómeros ópticos pueden ser obtenidos por resolución de mezclas racémicas según los procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activo. Los ejemplos de los ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Se pueden separar las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son liberados de las sales diastereoisoméricas separadas.

Otro procedimiento para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una cromatografía de columna quirál (p. ej., columnas de HPLC quirales) seleccionadas óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, p. ej., Chiracel OD y Chiracel OJ. Los compuestos ópticamente activos de Fórmula (I) se pueden obtener del mismo modo utilizando sustancias de partida ópticamente activas. La presente invención abarca cualquier isómero o mezcla racémica pura o parcialmente purificada, aislada, separada de los compuestos de fórmula I que poseen actividad inhibidora de PDGFR, y/o eficacia al modular cualquiera de las enfermedades y/o afecciones mencionadas en la presente memoria. Se entiende que el término estereoisómero abarca los diastereoisómeros, enantiómeros, isómeros geométricos, etc.

Los compuestos preferidos son aquellos con la configuración absoluta del compuesto de Fórmula I que producen la actividad biológica más deseable y también están incluidos en el alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede completar mediante mecanismos normalizados conocidos en la técnica. La frase "enantiómeros sustancialmente puros" significa que no está presente más de aproximadamente el 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, así como los profármacos utilizados comúnmente de estos compuestos, también están dentro del alcance de la invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición de ácido inorgánico, u orgánico, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Las sales adecuadas son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o aquellas como, por ejemplo, las sales de adición de ácido orgánico o inorgánico de los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, benzenesulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, diglucuronato, dodecilsulfato, etanesulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanesulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen pero no están limitados a ácidos halogenados (tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no están limitados a los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos, o sulfámicos, incluyendo los ejemplos ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido trifluoroacético, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2- o 3-hidroxibutírico, ácido γ -aminobutírico (GABA), ácido glucónico, ácido glucosamonocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico, aminoácidos (tales como ácido glutámico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetilasparragina o N-acetilcisteína), ácido pirúvico, ácido acetacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, fosfoserina, y ácido 2- o 3-glicerofosfórico.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas de bases inorgánicas, tales como las sales que contienen cationes alcalinos (p. ej., Li^+ , Na^+ , o K^+), cationes alcalinotérreos (p. ej., Mg^{+2} , Ca^{+2} , o Ba^{+2}), el catión amonio, así como las sales ácidas de bases orgánicas, incluyendo cationes amonio sustituido alifático y aromático, amonio cuaternario, tales como los que se originan a partir de la protonación o peralquilación de la trietilamina, la *N,N*-dietilamina, la *N,N*-diciclohexilamina, la lisina, la piridina, la *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), el 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano (DABCO), el 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y el 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos tales como las sales de potasio y sodio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio, y las sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno alcalino pueden ser cuaternarizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como el sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

La formación de profármacos es bien conocida en la técnica con el fin de intensificar las propiedades del compuesto parental; tales propiedades incluyen solubilidad, absorción, bioestabilidad y tiempo de liberación (véase "Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems" (Sexta Edición), editado por Ansel *et al.*, publicado por Williams & Wilkins, páginas 27-29, (1995) que se incorpora en la presente memoria como referencia). Las principales reacciones de biotransformación de fármacos incluyen la N-desalquilación, la O-desalquilación, la hidroxilación alifática, la hidroxilación aromática, la N-oxidación, la S-oxidación, la desaminación, las reacciones de hidrólisis, la glucuronidación, la sulfación y acetilación (véase Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Novena Edición), editor Molinoff *et al.*, pub. por McGraw-Hill, páginas 11-13, (1996), que se incorpora en la presente memoria como referencia).

La potente actividad inhibidora de la N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-{4-[2-N-metilcarbamoil-4-piridiloxi]fenil}urea, un compuesto de la presente invención, así como varios de sus análogos descritos en la presente memoria, ha sido demostrada en análisis *in vitro* (bioquímicos) e *in vivo* (celulares) de actividad PDGFR.

Si bien no se desea estar unido a ninguna teoría o mecanismo de acción, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención poseen la capacidad de modular la actividad cinasa de PDGFR. Los métodos de la presente invención, no obstante, no están limitados a ningún mecanismo concreto o a cómo logran los compuestos su efecto terapéutico. Por el término "modular", se quiere significar que la actividad funcional de la ruta (o componente de ella) cambia en comparación con su actividad normal en ausencia del compuesto. Este efecto incluye cualquier calidad o grado de modulación, incluyendo, incremento, efecto agonístico, aumento, intensificación, efecto facilitador, estimulación, descenso, bloqueo, inhibición, reducción, disminución, efecto antagónico, etc.

Por medio de la frase "actividad cinasa", se quiere significar una actividad catalítica en la que un fosfato gamma de la adenosina trifosfato (ATP) es transferido a un resto aminoácido (p. ej., serina, treonina, o tirosina) en un sustrato proteico. Un compuesto puede modular la actividad cinasa, p. ej., inhibiéndola por competición directa con el ATP por el bolsillo de unión a ATP de la cinasa, produciendo un cambio conformacional en la estructura de la enzima que afecta a su actividad (p. ej., desorganizando la estructura tridimensional biológicamente activa), etc.

Se puede determinar la actividad cinasa rutinariamente utilizando métodos de análisis convencionales. Los análisis de cinasa comprenden típicamente la enzima cinasa, los sustratos, tampones, y componentes de un sistema de detección. Un análisis de cinasa típico implica la reacción de una proteína cinasa con un sustrato peptídico y un ATP, tal como ATP-P³², para producir un producto final fosforilado (por ejemplo, una fosfoproteína cuando se utiliza el sustrato peptídico. El producto final resultante puede ser detectado utilizando cualquier método adecuado. Cuando se utiliza ATP radiactivo, se puede separar una fosfoproteína marcada radiactivamente del ATP-gamma-P³² que no ha reaccionado utilizando una membrana de afinidad o una electroforesis en gel, y después visualizar en el gel utilizando la autorradiografía o detectar con un contador de centelleo. También se pueden utilizar métodos no radiactivos. Los métodos pueden utilizar un anticuerpo que reconoce el sustrato fosforilado, p. ej., un anticuerpo anti-fosfotirosina. Por ejemplo, se puede incubar la enzima cinasa con un sustrato en presencia de ATP y tampón de cinasa en condiciones que sean eficaces para que la enzima fosforele el sustrato. Se puede separar la mezcla de reacción, p. ej., electroforéticamente, y después se puede medir la fosforilación del sustrato, p. ej., mediante transferencia Western utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina. El anticuerpo puede ser marcado con una marca detectable, p. ej., una enzima, tal como HRP, avidina o biotina, reactivos quimioluminiscentes, etc. Otros métodos pueden utilizar otros formatos de ELISA, separación con membrana de afinidad, análisis de polarización de fluorescencia, análisis quimioluminiscentes, etc.

Una alternativa a un formato radiactivo es la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución con el tiempo (TR-FRET). Este método sigue la reacción de cinasa normalizada, donde un sustrato, p. ej., poli(GluTyr) biotinilado, es fosforilado por una proteína cinasa en presencia de ATP. El producto final puede ser detectado con un anticuerpo fosfoespecífico de quelato de europio (anti-fosfotirosina o fosfoserina/treonina), y estreptavidina-APC, que se une al sustrato biotinilado. Estos dos componentes se reúnen espacialmente tras la unión, y la transferencia de energía desde el anticuerpo fosfoespecífico hacia el aceptor (SA-APC) produce una lectura de salida fluorescente en el formato homogéneo.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para fabricar un medicamento para tratar y/o prevenir cualquier enfermedad o afección mediada por rutas de transducción de señales que comprenden el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Una enfermedad o afección "mediada" por PDGFR indica que el receptor es parte de una ruta de transducción de la señal que está implicada en cualquier aspecto del fenotipo de la enfermedad (p. ej., cuando un defecto en el propio receptor está implicado en la "causa" de la enfermedad; cuando la estimulación del receptor por su ligando induce motilidad, migración, y/o proliferación celular que produce un fenotipo de la enfermedad; cuando la estimulación o fosforilación del receptor produce restenosis; cualquier actividad funcional de PDGFR que, cuando es expresado inapropiadamente, da como resultado un síntoma de enfermedad y/o

ES 2 288 694 T3

fenotipo). El término “tratamiento” se utiliza convencionalmente, p. ej., gestión o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, reducir, mitigar, mejorar la afección, etc. de una enfermedad o afección. Las enfermedades y afecciones que se pueden tratar incluyen, pero no están limitadas a la prevención de la restenosis y el rechazo de injertos.

- 5 Las siguientes patentes y publicaciones hacen referencia a la inhibición de PDGF/PDGFR y se incorporan en la presente memoria para su descripción de los estados de enfermedad mediados por PDGFR-beta y los análisis para determinar semejante actividad
- | | | |
|----|----------------|-----------------------------|
| | US 5.094.941 | Hart, <i>et al.</i> |
| 10 | US 5.371.205 | Kelly, <i>et al.</i> |
| | US 5.418.135 | Pang |
| 15 | US 5.444.151 | Vassbotn, <i>et al.</i> |
| | US 5.468.468 | LaRochelle, <i>et al.</i> |
| | US 5.567.584 | Sledziewski, <i>et al.</i> |
| 20 | US 5.618.678 | Kelly, <i>et al.</i> |
| | US 5.620.687 | Hart, <i>et al.</i> |
| 25 | US 5.648.076 | Ross, <i>et al.</i> |
| | US 5.668.264 | Janjic, <i>et al.</i> |
| | US 5.686.572 | Wolf, <i>et al.</i> |
| 30 | US 5.817.310 | Ramakrishnan, <i>et al.</i> |
| | US 5.833.986 | LaRochelle, <i>et al.</i> |
| 35 | US 5.863.739 | LaRochelle, <i>et al.</i> |
| | US 5.872.218 | Wolf, <i>et al.</i> |
| | US 5.882.644 | Chang, <i>et al.</i> |
| 40 | US 5.891.652 | Wolf, <i>et al.</i> |
| | US 5.976.534 | Hart, <i>et al.</i> |
| 45 | US 5.990.141 | Hirth, <i>et al.</i> |
| | US 6.022.854 | Shuman |
| | US 6.043.211 | Williams, <i>et al.</i> |
| 50 | US 6.110.737 | Escobedo, <i>et al.</i> |
| | US 6.207.816B1 | Gold, <i>et al.</i> |
| 55 | US 6.228.600B1 | Matsui, <i>et al.</i> |
| | US 6.229.002B1 | Janjic, <i>et al.</i> |
| | US 6.316.603B1 | McTigue, <i>et al.</i> |
| 60 | US 6.372.438B1 | Williams, <i>et al.</i> |
| | US 6.403.769B1 | La Rochelle, <i>et al.</i> |
| 65 | US 6.440.445B1 | Nowak, <i>et al.</i> |
| | US 6.475.782B1 | Escobedo, <i>et al.</i> |

ES 2 288 694 T3

	WO02/083849	Rosen, <i>et al.</i>
	WO02/083704	Rosen, <i>et al.</i>
5	WO02/081520	Boesen, <i>et al.</i>
	WO02/079498	Thomas, <i>et al.</i>
	WO02/070008	Rockwell, <i>et al.</i>
10	WO099/59636	Sato, <i>et al.</i>
	WO099/46364	Cao, <i>et al.</i>
15	WO099/40118	Hanai, <i>et al.</i>
	WO99/31238	Yabana, <i>et al.</i>
	WO99/29861	Klagsbrun, <i>et al.</i>
20	WO98/58053	Kendall, <i>et al.</i>
	WO98/51344	Maini, <i>et al.</i>
25	WO98/33917	Alitalo, <i>et al.</i>
	WO98/31794	Matsumoto, <i>et al.</i>
	WO98/16551	Ferrara, <i>et al.</i>
30	WO98/13071	Kendall, <i>et al.</i>
	WO98/11223	Martiny-Baron, <i>et al.</i>
35	WO97/44453	Chen, <i>et al.</i>
	WO97/23510	Plouet, <i>et al.</i>
	WO9715662	Stinchcomb, <i>et al.</i>
40	WO97/08313	Ferrara, <i>et al.</i>
	WO96/39515	Cao, <i>et al.</i>
45	WO96/23065	Smith, <i>et al.</i>
	WO96/06641	Fleurbaaij, <i>et al.</i>
	WO95/24473	Cao, <i>et al.</i>
50	WO98/22316	Kyowa
	WO95/21868	Rockwell, <i>et al.</i>
55	WO02/060489	Xia, <i>et al.</i>
	<u>PDGFR-beta</u>	
60	EP0869177	Matsui, <i>et al.</i>
	WO090/10013	Matsui, <i>et al.</i>
	WO97/37029	Matsui, <i>et al.</i>
65		

PDGFR-alfaEP1000617 Lammers, *et al.*5 EP0869177 Matsui, *et al.*EP0811685 Escobedo, *et al.*

10 Las enfermedades mediadas por PDGFR-beta incluyen, p. ej., enfermedades y afecciones caracterizadas por proliferación celular, producción de matriz celular, movimiento celular, y/o producción de matriz extracelular. Los ejemplos específicos incluyen p. ej., tumores, malignidades, cáncer, metástasis, leucemia mieloide crónica, inflamación, enfermedades renales, nefropatía diabética, glomerulonefritis proliferativa mesangial, afecciones fibróticas, aterosclerosis, restenosis, arterioesclerosis relacionada con hipertensión, arterioesclerosis por rechazo de injerto de bypass venoso, esclerodermia, enfermedades pulmonares intersticiales, trastornos sinoviales, artritis, leucemias, linfomas, etc.

15 *Dispositivos y otros materiales que comprenden los compuestos*

La presente invención también hace referencia a dispositivos y otros materiales en contacto con la sangre y las células, tales como injertos vasculares, válvulas cardíacas, stents, y catéteres, que comprenden los compuestos de la presente invención.

25 La angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) es ampliamente utilizada para tratar pacientes con enfermedades de las arterias coronarias. La PTCA puede aliviar la isquemia de miocardio en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias reduciendo la obstrucción del lumen y mejorando el flujo coronario. Sin embargo, la estenosis siguiente a la PTCA es un problema significativo, desarrollando aproximadamente un 25% a 35% de los pacientes restenosis en 1 a 3 meses. Los stents (p. ej., un tubo o armazón metálico) y otros dispositivos han sido utilizados para aplicarlos a las complicaciones asociadas con PTCA. Aunque las tasas de restenosis han disminuido, muchos pacientes todavía experimentan un re-bloqueo de las arterias, que requiere repetir los procedimientos. Para hacer frente a estos problemas, los stents han sido recubiertos con una variedad de materiales y agentes activos diferentes para interrumpir los procesos biológicos que ocasionan la restenosis. Por consiguiente, la presente invención proporciona un dispositivo médico implantable, tal como un stent o un injerto, que comprende uno o más compuestos de la presente invención.

35 Los stents son estructuras, de forma típicamente cilíndrica o tubular, que se insertan en un canal anatómico para mantenerlo físicamente abierto, y si se desea, para expandir las paredes del canal. Los stents pueden ser colocados sobre catéteres con balón para la inserción a través de cavidades pequeñas, situadas en una localización deseada, y después expandidos hasta un diámetro más grande. Los stents pueden ser o bien expandibles con balón o bien autoexpandibles.

40 Los injertos se pueden colocar típicamente en un vaso sanguíneo o bien para remplazar un segmento enfermo que se ha separado, o bien para formar un conducto de bypass a través de un segmento lesionado de la pared del vaso como en el caso del aneurisma, por ejemplo. El injerto tiene una porción tubular que abarca el sitio del tejido lesionado y a través del cual fluye la sangre. El injerto tiene secciones en ambos extremos del tubo que se utilizan para asegurar el injerto al interior de la pared del vaso. El injerto también tiene una superficie externa, cuyas porciones están en contacto con una superficie interna de la pared del vaso sanguíneo, y una superficie interna en contacto con la sangre que fluye a través del vaso.

55 Los stents pueden tener cualquier diseño o forma que sea útil para el fin deseado. Por ejemplo, los stents pueden ser expandibles con balón, auto-expandibles, tubos, alambres, láminas, cintas, bobinas, espirales helicoidales, tejidos, comprender anillos individuales, comprender anillos sucesivos, de célula cerrada, de célula abierta, de tubo ranurado articulado en espiral, de patrón sinusoidal, de elementos sinusoidales fusionados helicoidales, de anillo corrugado, el stent de tántalo de Wiktor, etc. Los stents disponibles en el mercado incluyen, Cordis Palmaz-Schatz, Cordis Crown, Bx-Veclocity, S670, S7, ACS Multi-Link, Multi-Link Tetra, Multi-Link Penta, NIR, y Express. Pueden ser elaborados de cualquier material o materiales adecuados, incluyendo, p. ej., acero inoxidable, oro, platino/iridio, polímeros, aleación de niobio, aleaciones de cobalto, níquel-titanio, cobalto-cromo, etc.

60 Los agentes activos pueden recubrir directamente un dispositivo médico implantable, o impregnar o asociarse de otro modo con un material o portador (p. ej., una sustancia polimérica) que después se coloca en contacto con él. Una vez que el stent o injerto es implantado en un lumen del sistema cardiovascular, el agente activo se libera, dando como resultado de ese modo la liberación en los tejidos locales. Estos también pueden ser referidos como dispositivos implantables recubiertos, medicados, o de elución de fármaco. Los diseños metálicos pueden ser recubiertos con recubrimientos de membrana superficial de polímero bioestable elastomérico, delgado (p. ej., 5-10 micrómetros) que comprenden el compuesto activo. El esqueleto del stent también puede comprender agujeros o pocillos taladrados que comprenden el fármaco (p. ej., en un sustrato polimérico de liberación controlada). Alternativamente, éste puede estar presente en una película que se funde sobre el esqueleto del stent.

65 Se puede utilizar cualquier método de asociación de un compuesto de la presente invención con un dispositivo implantable. Los compuestos pueden ser embebidos, implantados, aplicados como recubrimiento, impregnados, dispuestos en capas, cubiertos, etc. directamente sobre el dispositivo, o asociados de otro modo con el material portador.

Existen muchos ejemplos de dispositivos implantables, dispositivos de elución de fármacos, materiales para lograr la liberación del fármaco, etc., y la presente invención no está limitada a los que se utilizan. Véase, p. ej., Waksman, Cardiovasc Radiat Med. 2002 Jul-Dec;3(3-4):226-41; Eberhart *et al.*, J Biomater Sci Polym Ed. 2003;14(4):299-312; Wieneke *et al.*, Expert Opin Investig Drugs. 2003 May; 12(5):771-9; Tsuji *et al.*, Int J Cardiovasc Intervent. 2003; 5(1):13-6; U.S. Pat. Nos. 6.712.845; 6.709.514; 6.702.850; 6.673.385; 6.673.154; 6.620.194; 6.613.084; 6.589.546; 6.585.765; 6.574.851; 6.569.195; 6.555.157; 6.545.097; 6.530.951; 6.475.235; 6.395.326; 6.375.677; 6.364.893; 6.358.556; 6.335.029; 6.316.018; 6.273.908; 6.258.121 ;6.245.102; 6.179.789; 6.080.190; 5.879.697; 5.876.433; 5.527.324; 5.469.868; 5.464.650; 5.700.286; 5.605.696. El compuesto se puede combinar con materiales que lo liberan de forma controlada en el sistema, p. ej., para lograr concentraciones en estado estacionario del compuesto.

Los dispositivos pueden comprender adicionalmente cualquier agente farmacológico o activo que sea útil para tratar y/o prevenir la restenosis, incluyendo, pero no limitados a, agentes antibióticos, antineoplásicos, anti-inflamatorios, antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos, inhibidores de trombina, antimitóticos, y antiproliferativos.

La presente invención proporciona un stent intravascular para su introducción en un lumen vascular, que comprende, p. ej., un cuerpo alargado que tiene superficies, donde dichas superficies comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para evitar y/o tratar y/o retrasar la restenosis. El stent puede tener superficies internas y externas, donde una superficie o ambas están recubiertas con compuestos. El stent puede tener cualquier estructura como se ha mencionado antes, p. ej., un armazón o esqueleto que sea expandible, auto-expandible, un tubo, un alambre, una lámina, una cinta, una bobina, una espiral helicoidal, un tejido, etc. Las superficies del stent se pueden recubrir directamente con el compuesto, o se pueden asociar con un portador o sustrato que comprenda el compuesto, p. ej., donde el sustrato o portador está impregnado con un compuesto de fórmula I. El stent puede tener cualquier geometría adecuada, p. ej., un cuerpo alargado que sea sustancialmente cilíndrico.

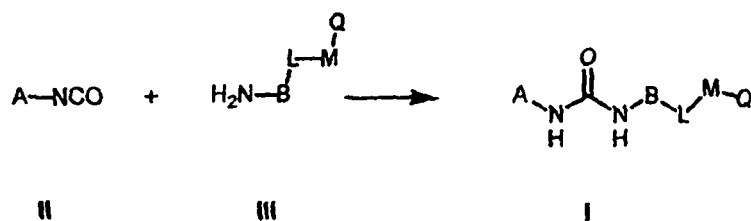
Métodos Preparativos Generales

Las diarilureas de Fórmula I se pueden preparar mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos, algunos a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado.

Sin embargo, los métodos preparativos generales se proporcionan más abajo para ayudar al experto en la técnica en la síntesis de estos compuestos.

Los siguientes métodos preparativos generales se presentan para ayudar al lector a sintetizar los compuestos de la presente invención. Todos los grupos variables de estos métodos se describen como en la descripción genérica si no se definen específicamente más abajo. Se admite que los compuestos de la invención con cada uno de los grupos funcionales opcionales reivindicados no pueden ser preparados con cada uno de los métodos enumerados más abajo. Dentro del alcance de cada método se utilizan sustituyentes opcionales que son estables en las condiciones de reacción, o los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en forma protegida cuando sea necesario, y la separación de tales grupos protectores se completa en fases apropiadas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Método General



Los compuestos de urea (I) pueden ser sintetizados como antes haciendo reaccionar compuestos amino (III) con compuestos isocianato (II).

Los compuestos (II) están disponibles en el mercado o pueden ser sintetizados según los métodos conocidos comúnmente por los expertos en la técnica [p. ej., a partir del tratamiento de una amina con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), bis(triclorometil)carbonato (trifosgeno), o *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); o, alternativamente mediante transposición de tipo Curtius de una amida, o un derivado ácido carboxílico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido]. Los compuestos (III) pueden ser sintetizados según los métodos conocidos comúnmente por los expertos en la técnica.

Además, las preparaciones específicas de las diarilureas de Fórmula (I) ya se han descrito en la literatura de patentes, y pueden ser adaptadas a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, Miller S. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" *Solicitud de Patente Internacional* WO 99 32463, Miller, S *et al.*, "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 99 32436, Dumas, J. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted

Heterocyclic Ureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 99 32111, Dumas, J. *et al.*, "Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero)arylureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 99 32106, Dumas, J. *et al.*, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl- and Heteroaryl-Substituted Heterocyclic Ureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 99 32110, Dumas, J., *et al.*, "Inhibition of raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 99 32455, Riedl, B., *et al.*, "O-Carboxi Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 00 42012, Riedl, B., *et al.*, "O-Carboxi Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 00 41698, Dumas, J. *et al.*, "Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors" *Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos*, US 20020065296, Dumas, J. *et al.*, "Preparation of N-aryl-N'-[(acylphenoxi) phenyl]ureas as raf kinase inhibitors" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 02 62763, Dumas, J. *et al.*, "Inhibition of raf kinase using quinolyl, isoquinolyl or piridil ureas" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 02 85857, Dumas, J. *et al.*, "Preparation of quinolyl, isoquinolyl or piridil-ureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors and/or cancerous cell growth" *Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos*, US 20020165394, Carter, C. A. *et al.*, "Aryl urea compounds in combination with other cytostatic or cytotoxic agents for treating human cancers and other raf kinase-mediated diseases" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 03 47579, Riedl, B. *et al.*, "Omega-carboxiaryl substituted diphenyl ureas as raf kinase inhibitors" *Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos* US 20030144278, Dumas, J. *et al.*, "Aryl ureas with raf kinase and angiogenesis inhibiting activity" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 03 68223, Dumas, J. *et al.*, "Aryl ureas with angiogenesis inhibiting activity" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 03 68228, Dumas, J. *et al.*, "Pyridine, quinoline, and isoquinoline N-oxides as kinase inhibitors" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 03 68229, Dumas, J. *et al.*, "Aryl ureas as kinase inhibitors" *Solicitud de Patente Internacional*, WO 03 68746; U.S. Provisional Application Nos. 60/540,326, 60/489,102, and 536,734.

La reacción de los compuestos (II) con (III) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Los disolventes adecuados comprenden los disolventes orgánicos acostumbrados que son inertes en las condiciones de reacción. Los ejemplos no limitantes incluyen éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, fracciones de aceite mineral; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol; ésteres tales como acetato de etilo; cetonas tales como acetona; nitrilos tales como acetonitrilo; heteroaromáticos tales como piridina; disolventes polares tales como dimetilformamida y tris-amiduro de ácido hexametil-fosfórico; y mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se prefieren tolueno, benceno, y diclorometano.

Los compuestos (III) se emplean generalmente en una cantidad de 1 a 3 moles por mol de los compuestos (II); se prefiere una cantidad equimolar o un ligero exceso de los compuestos (III).

La reacción de los compuestos (II) con (III) se lleva a cabo generalmente en un amplio intervalo de temperatura. En general, se lleva a cabo en un intervalo de -20 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C, y más preferiblemente de 25 a 50°C. Las etapas de esta reacción se llevan a cabo generalmente a presión atmosférica. No obstante, también es posible llevarlas a cabo a presión superatmosférica o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bares). El tiempo de reacción puede variar generalmente en un intervalo relativamente amplio. En general, la reacción se finaliza después de un período de 2 a 24 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas.

Las transformaciones sintéticas que se pueden emplear en la síntesis de los compuestos de Fórmula I y en la síntesis de los intermedios implicados en la síntesis de los compuestos de Fórmula I son conocidas o accesibles para los expertos en la técnica. Se pueden encontrar colecciones de transformaciones sintéticas en recopilaciones, tales como:

- J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed.; John Wiley: Nueva York (1992)
- R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999)
- F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed.; Plenum Press: Nueva York (1984)
- T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999)
- L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2ª ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)
- L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York (1994)
- A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)
- G. Wilkinson; F.G. A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)
- B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)

• A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)

• A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)

• C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1990).

Además, las revisiones recurrentes de la metodología sintética y los tópicos relacionados incluyen *Organic Reactions*; John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; y *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, las bases de datos de las transformaciones sintéticas incluyen *Chemical Abstracts*, que se puede investigar utilizando CAS OnLine o SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), que se puede investigar utilizando SpotFire, y REACCS.

Los compuestos se pueden administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, mediante inhalación o pulverización o rectalmente en formulaciones unitarias de dosificación. El término “administración mediante inyección” incluye las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como también el uso de las técnicas de infusión. Pueden estar presentes uno o más compuestos asociados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos y si se desea otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglutinantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un período mas largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación controlada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos también pueden ser preparados en forma sólida, de liberación rápida.

Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo sal de sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil- metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Tales agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados son ejemplificados mediante aquellos mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Los compuestos también pueden estar en forma de formulaciones líquidas no acuosas, p. ej., suspensiones oleosas que pueden ser formuladas suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los mostrados antes, y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos tales como anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos también pueden ser administrados en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados parenteralmente, esto es, subcutáneamente, intravenosamente, intraocularmente, intrasinovalmente, intramuscularmente, o intraperitonealmente, en forma de dosificaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un portador farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares afines, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como jabón o un detergente, agentes de suspensión tales como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Son ilustrativos de los aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de esta invención aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen metales alcalinos y ácidos grasos, amonio y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquil-, aril-, y olefino-sulfonatos, alquil-, olefino-, éter-, y monoglicérido- sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilenos-oxipropilenos) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario y 2-alquilimidazolina, así como sus mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en solución. También se pueden utilizar ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en semejante formulación oscila entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado.

Es ilustrativa de los tensioactivos utilizados en las formulaciones parenterales la clase de los ésteres de ácidos grasos y polietilen-sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de elevado peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados mediante condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden ser formuladas según los métodos conocidos utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, sal de sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro de sólido isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Además, los aceites fijados estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medio de suspensión. Para este fin, se pue-

de emplear cualquier aceite fijado, blando incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados transdérmicamente utilizando métodos ("parches") conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* WO94/04157). Tales parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos 5.023.252, expedida el 11 de Junio, 1991, incorporada a la presente memoria como referencia). Tales parches se pueden construir para la liberación continua, por pulsos, o a demanda de los agentes farmacéuticos. Por ejemplo, se puede combinar una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en un disolvente volátil adecuado que contenga opcionalmente agentes para potenciar la penetración con aditivos adicionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como materiales matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mezcla resultante se puede formular siguiendo procedimientos conocidos en formas de dosificación. Además, en el tratamiento con agentes emulsionantes y agua, se puede formular una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en una loción o bálsamo.

Los disolventes adecuados para la transformación de los sistemas de liberación transdérmica son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, éteres polares tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoro-etano. Los disolventes adecuados también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, hidrocarburos halogenados.

Los materiales potenciadores de la penetración adecuados para el sistema de liberación transdérmica son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo o monoglicerina y ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido miristínico, ácido esteárico, o ácido palmítico, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo o fumarato de diisopropilo. Los materiales potenciadores de la penetración adicionales incluyen derivados de fosfatidilo tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetilisosorbida y monoetiléter de dietilenglicol. Las formulaciones potenciadoras de la penetración adecuadas también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados de fosfatidilo, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Los materiales aglutinantes adecuados para los sistemas de liberación transdérmica adecuados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloques, copolímeros de estireno butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. También se pueden utilizar éteres de celulosa, polietilenos transformados, y silicatos como componentes de la matriz. Se pueden añadir aditivos adicionales, tales como resinas viscosas o aceites para aumentar la viscosidad de la matriz.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente vía un dispositivo de liberación mecánica. La construcción y uso de los dispositivos de liberación mecánica para la liberación de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para la administración de un fármaco directamente en el cerebro implican la colocación de un catéter de liberación de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hemato-encefálica. Uno de tales sistemas de liberación implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del organismo, se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.011.472.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, referidos generalmente como portadores o diluyentes, según sea necesario o deseado. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA J. Pharmaceut. Sci. Tech. 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA J. Pharmaceut. Sci. Tech. 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA J. Pharmaceut. Sci. Tech. 1997, 51(4), 166-171.

Esta invención también se refiere a la administración de composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para obtener el efecto farmacológico deseado mediante su administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad concreta. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están formadas por un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable es cualquier portador que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones compatibles con una actividad eficaz del ingrediente activo de manera que ningún efecto secundario atribuible al portador destruya los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección concreta que está siendo tratada. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica utilizando cualquiera de las formas unitarias de dosificación convencionales eficaces, incluyendo las preparaciones de liberación inmediata, lenta y controlada, oralmente, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftálmicamente, óticamente, sublingualmente, rectalmente, vaginalmente, y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, masas fundidas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y pueden ser preparados según los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo que tiene una cubierta de gelatina dura o blanda normal que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden ser comprimidos para dar comprimidos con bases para comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz combinados con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la rotura y disolución de los comprimidos después de la administración tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y evitar la adherencia del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones para comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y a hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilenglicoles, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden ser recubiertos con goma laca, azúcar o ambas.

Los ingredientes farmacéuticos utilizados comúnmente que se pueden utilizar como apropiados para formular la composición para su ruta de administración pretendida incluyen:

agentes acidulantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a celulosa pulverizada y carbón activado);

propelentes para aerosol (los ejemplos incluyen pero no están limitados a dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CClF}_2$ y CClF_3);

agentes para el desplazamiento del aire (los ejemplos incluyen pero no están limitados a nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benozato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no están limitados a cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

ES 2 288 694 T3

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a copolímeros de bloques, cauchos naturales y sintéticos, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

5 *agentes tamponadores* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado)

agentes portadores (los ejemplos incluyen pero no están limitados a jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyectables)

10 *agentes quelantes* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a edetato disódico y ácido edético)

colorantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a FD&C Rojo Núm. 3, FD&C Rojo Núm. 20, FD&C Amarillo Núm. 6, FD&C Azul Núm. 2, D&C Verde Núm. 5, D&C Naranja Núm. 5, D&C Rojo Núm. 8, caramelo y rojo óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a bentonita);

20 *agentes emulsionantes* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a gelatina y acetato ftalato de celulosa)

25 *aromatizantes* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a glicerol, propilenglicol y sorbitol);

30 *agentes de levigación* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen pero no están limitados a aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

35 *bases para pomadas* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);

40 *potenciadores de la penetración* (liberación transdérmica) (los ejemplos incluyen pero no están limitados a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificadores (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ftalato de dietilo y glicerol);

45 *disolventes* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyectables, agua estéril para inyectables y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen pero no están limitados a alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

50 *bases para supositorios* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

55 *tensioactivos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, Polysorbate 80, laurilsulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);

60 *agentes de suspensión* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a agar, bentonita, carbómeros, sal de sodio de carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

65 *anti-adherentes para comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no están limitados a acacia, ácido algínico, sal de sodio de carboximetilcelulosa, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona entrecruzada, y almidón pre-gelatinizado);

ES 2 288 694 T3

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no están limitados a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

5 *agentes para recubrir comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato acetato de celulosa y goma laca);

10 *excipientes para la compresión directa de comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a fosfato de calcio dibásico);

15 *disgregantes de comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido algínico, sal de calcio de carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, Polacrillin potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, sal de sodio de glicolato de almidón y almidón);

15 *antiapelmazantes para comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

20 *lubricantes para comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de cinc);

agentes para conferir opacidad a comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no están limitados a dióxido de titanio);

25 *agentes enceradores para comprimidos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a cera carnaúba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

30 *agentes isotónicos* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a dextrosa y cloruro de sodio);

35 *agentes para aumentar la viscosidad* (los ejemplos incluyen pero no están limitados a ácido algínico, bentonita, carbómeros, sal de sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinil- pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no están limitados a heptadecaetilen-oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).

40 La cantidad total del ingrediente activo que se va a administrar oscilará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Una unidad de dosificación puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces al día. Para todos los regímenes de uso descritos en la presente memoria para los compuestos de Fórmula I, el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. La dosificación diaria para la administración mediante inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de las técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/Kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/Kg. El régimen de dosificación para inhalación diario será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/Kg de peso corporal total. Estos regímenes de dosificación se pueden lograr con dosificaciones múltiples en un solo día o dosificaciones prolongadas, tales como las administradas semanal o mensualmente.

55 Basándose en técnicas de laboratorio normalizadas conocidas para evaluar compuestos, por medio de ensayos de toxicidad normalizados y por medio de análisis farmacológicos normalizados para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas antes en mamíferos, y por medio de la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que se va a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto y la unidad de dosificación concretos empleados, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el género del paciente tratado, y la naturaleza y el grado de la afección tratada.

65 Un experto en la técnica apreciará que el método concreto de administración dependerá de una variedad de factores, todos los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran agentes terapéuticos. Un experto en la técnica apreciará asimismo que el nivel de dosificación específico para un paciente dado depende de una variedad de factores, incluyen la actividad específica del compuesto administrado, la edad, el peso corporal, la salud, el sexo, la dieta, el tiempo y ruta de administración, la velocidad de excreción, etc. Un experto en la técnica apreciará adicionalmente

que curso óptimo de tratamiento, esto es, el modo de tratamiento y el número de dosis diarias de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrado durante un número definido de días, puede ser averiguado por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento adicionales.

5 No obstante, se comprenderá, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección que experimenta la terapia.

10 Un experto en la técnica apreciará adicionalmente que el curso óptimo de tratamiento, esto es, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de esta invención administrado durante un número definido de días, puede ser averiguado por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

15 Las dosificaciones y la eficacia del compuesto también se pueden determinar rutinariamente utilizando modelos animales *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, se han desarrollado modelos de ratón utilizando ratones deficientes en apolipoproteína E (Leidenfrost *et al.*, Am. J. Pathol., 163:773-778, 2003). Véase, asimismo Bayes-Genis *et al*, Curr. Intv. Cardio. Rep., 2:303-308, 200, para las revisiones de modelos de rata, conejo, canino, babuino, y porcinos.

20 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución IV Estéril: Se elabora una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención utilizando agua para inyectables, estéril, y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra en forma de infusión IV a lo largo de 60 minutos.

25 *Polvo liofilizado para administración IV:* Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención en forma de polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3.000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina para inyectables, estéril o dextrosa al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra o bien en bolo IV o bien mediante infusión IV a lo largo de 15-60 minutos.

30 *Suspensión Intramuscular:* Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua, deseado de esta invención

35 5 mg/ml sal de sodio de carboximetilcelulosa

4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml cloruro de sodio

40 9 mg/ml alcohol bencílico

Cápsulas de Cubierta Dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenas de cápsulas de gelatina dura de dos piezas normalizadas con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio, cada una.

50 *Cápsulas de Gelatina Blandas:* Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite comestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina reblandecida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible con agua.

55 *Comprimidos:* Se preparan un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar el carácter agradable, mejorar la elegancia y la estabilidad o retardar la absorción.

60 *Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata:* Estas son formas de dosificación oral sólidas elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para su inmediata disolución y liberación del medicamento. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco pueden ser comprimidos con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoeásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas preferidas se deben considerar, por

lo tanto, meramente ilustrativas, y no limitantes del resto de la descripción en ningún caso sea cual sea. La descripción completa de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas antes y en las figuras se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad, las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Núms. 60/556.062, presentada el 25 de Marzo, 2004, 60/520.399, presentada el 17 de Noviembre, 2003, y 60/471.735, presentada el 20 de Mayo, 2003, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Ejemplos

Análisis bioquímico de FRET PDGFR Murino

Este análisis se formateó en una placa negra de 96 pocillos (Costar 3915). Se utilizan los siguientes reactivos (y sus fuentes): anticuerpo pY20 anti-fosfotirosina marcado con Europio y estreptavidina-APC; poli GT-biotina, y PDGFR de ratón en DRT. Las condiciones de reacción son las siguientes: se combina PDGFR de ratón 1 nM con ATP 20 μ M, poli GT-biotina 7 nM, anticuerpo pY20 1 nM, estreptavidina-APC 5 nM, y DMSO al 1% en tampón de análisis (HEPES 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 0,1 mM, BRIJ 35 0,015%, 0,1 mg/mL de BSA, mercaptoetanol al 0,1%). La reacción se inicia tras la adición de enzima. El volumen de reacción final en cada pocillo es de 100 μ L. Después de 90 minutos, la reacción se detiene mediante la adición de 10 μ L/pocillo de estaurosporina 5 μ M. Las placas se leen a 615 y 665 nm en un contador Perkin Elmer VictorV Multilabel aproximadamente 1 hora después de que se detenga la reacción. La señal se calcula como una proporción: (665 nm/615 nm)* 10.000 para cada pocillo.

Para la generación de la CI_{50} para el PDGFR beta, se añaden los compuestos antes de la iniciación con la enzima. Se elaboró una placa de partida 50:1 con los compuestos diluidos seriadamente 1:3 en una solución 50% DMSO/50% H_2O . La adición de 2 μ L de la provisión al análisis dio concentraciones de compuesto finales que oscilaban de 10 μ M-4,56 nM en DMSO al 1%. Los datos fueron expresados como porcentaje % de inhibición: % inhibición = 100-((Señal con inhibidor - fondo)/(Señal sin inhibidor - fondo))* 100

Los siguientes compuestos muestran una CI_{50} menor de 10 micromolar en este análisis bioquímico, lo que representa una marcada inhibición de PDGFR:

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,
 N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,
 N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,
 N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,
 N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,
 N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)fenil)urea, y
 N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea.

ELISA sándwich para pPDGFR-beta en células AoSMC

Se cultivaron en placa SMC Aórticos 100K P3-P6 en cada uno de los pocillos de las agrupaciones de 12 pocillos en 1.000 μ L volumen/pocillo de SGM-2 utilizando técnicas de cultivo celular normalizadas. Al día siguiente, las células se enjuagaron con 1.000 μ L de D-PBS (Gibco) una vez, después se privaron de suero en 500 μ L de SBM (medio basal para células de músculo liso) con BSA al 0,1% (Sigma, Cat A9576) durante la noche. Los compuestos se diluyeron a un intervalo de dosificación de (10 μ M a 1 nM en etapas de dilución de 1:10 en DMSO. Concentración final de DMSO 0,1%). Se separó el medio antiguo mediante inversión en el fregadero rápidamente después se añadieron 100 μ L de cada una de las diluciones al pocillo correspondiente de células durante 1 hora a 37°C. Después las células se estimularon con 10 ng/mL de ligando de PDGF BB durante 7 minutos a 37°C. El medio se decantó y se añadieron 150 μ L de tampón de lisis isotónico con una tableta de inhibidor de proteasa (Complete; libre de EDTA) y vanadato de Na 0,2 mM. Las células se lisaron durante 15 min a 4°C en un aparato de sacudimiento en una cámara fría. Los productos lisados se colocaron en tubos Eppendorf a los que se añadieron 15 μ L de anticuerpo anti-PDGFR-b conjugado con agarosa (Santa Cruz, sc-339) y se incubaron a 4°C durante la noche. Al día siguiente, las cuentas se enjuagaron en 50 volúmenes de PBS tres veces y se hirvieron en tampón de muestra 1x LDS (Invitrogen) durante 5 minutos. Las

ES 2 288 694 T3

muestras se hicieron circular sobre geles con un gradiente de Tris-Acetato del 3-8% (Invitrogen) y se transfirieron a Nitrocelulosa. Las membranas se bloquearon en BSA 1%/TBS-T durante 1 hora. antes de la incubación en anticuerpo anti-fosfo-PDGFR-b (Tyr-857) en tampón de bloqueo (dilución 1:1000) durante 1 hora. Después de tres lavados en TBS-T, las membranas se incubaron en IgG conjugada con HRP anti-conejo de cabra (Amersham, dilución 1:25000) durante 1 hora. Tres lavados más siguieron a la adición de sustrato ECL. Las membranas fueron expuestas a Hyperfilm-ECL. Con posterioridad, las membranas se hicieron tiras y se volvieron a sondear con anticuerpo anti-PDGFR-beta (Santa Cruz, SC-339) en cuanto al PDGFR-beta total.

Los siguientes compuestos muestran una CI_{50} menor de 10 micromolar en este bioanálisis de inhibición de PDGFR en células:

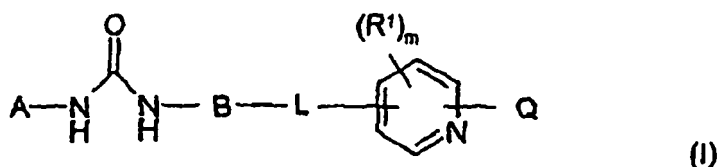
N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea, y

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(*N*-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea.

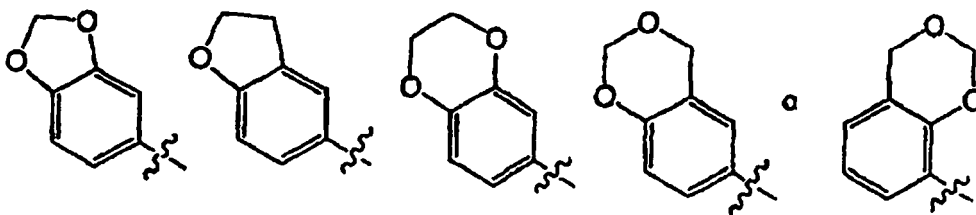
REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de arilurea de fórmula I, una forma salina de un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero aislado o mezclado de un compuesto de Fórmula I, un éster de un compuesto de fórmula I, un metabolito de un compuesto de fórmula I, o un pro-fármaco de un compuesto de Fórmula I



para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por PDGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) en mamíferos, o en una célula de mamífero del mismo donde:

A es fenilo, opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces con R^3 , donde cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , hasta per-haloalquilo, alcoxi C_1-C_5 , haloalcoxi C_1-C_5 , hasta per-haloalcoxi, halógeno, ciano, o nitro; o A es un grupo de fórmula:



opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces con R^4 donde cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_5 o halógeno;

B es fenileno, opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces con R^2 , o naftileno, opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces con R^2 , donde cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , hasta per-haloalquilo, alcoxi C_1-C_5 , haloalcoxi C_1-C_5 hasta per-haloalcoxi, halógeno, ciano o nitro;

Q es ciano, $-C(O)-R^a$, o $-C(O)-NR^bR^c$, donde cada R^a , R^b y R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_5 ,

L es -O- o -S-,

m es un número entero 0, 1, 2 o 3, y

cada R^1 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_5 , haloalquilo C_1-C_5 , hasta per-haloalquilo, alcoxi C_1-C_5 , haloalcoxi C_1-C_5 , hasta per-haloalcoxi, N-oxo o N-hidroxi.

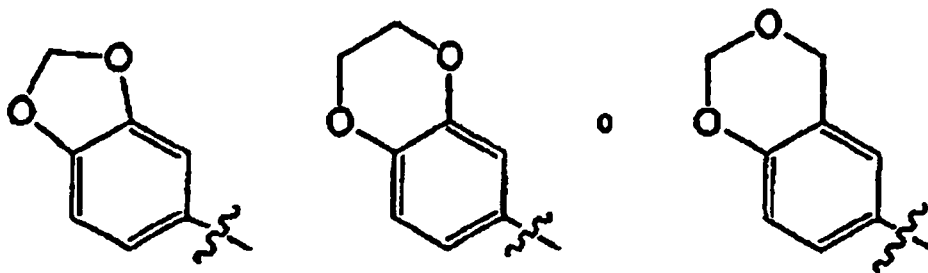
2. El uso de la reivindicación 1 donde para el compuesto de fórmula (I), cada R^2 es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi, CN o NO_2 .

3. El uso de las reivindicaciones 1 o 2, donde para el compuesto de fórmula (I), cada R^3 es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, CN o NO_2 y cada R^4 es independientemente flúor, cloro, bromo o metilo.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde para el compuesto de fórmula (I), cada R^1 es independientemente metilo, etilo, propilo, oxígeno, ciano, n-oxo o n-hidroxi y cada R^a , R^b y R^c es independientemente H o metilo.

5. El uso de las reivindicaciones 1-4 donde para el compuesto de fórmula (I), A es fenilo sustituido.

6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde para el compuesto de fórmula (I), A es un grupo de fórmula:



opcionalmente sustituido 1, 2, 3 o 4 veces con R^4 , donde cada R^4 es independientemente cloro o flúor.

7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde para el compuesto de fórmula (I), B es fenileno.

8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde para el compuesto de fórmula (I), B es naftileno.

9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde para el compuesto de fórmula (I), B es fenileno sustituido al menos con un átomo de flúor.

10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde para el compuesto de fórmula (I), L es oxígeno.

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 donde para el compuesto de fórmula (I), cada R^3 es cloro, bromo, terc-butilo, trifluorometilo o metoxi.

12. El uso de la reivindicación 1 donde para el compuesto de fórmula (I),

A es 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3-trifluorometilfenilo, o 2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-6-ilo;

B es fenileno, clorofenileno o fluorofenileno;

L es -O-;

y

Q es ciano, $C(O)-NH_2$, o $C(O)-NHMe$.

13. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I), es:

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-carbamoil-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(1-hidroxi-2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea,

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)-2-clorofenil)urea,

N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil)-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)fenil)urea, o

N-(6-(2,2,4,4-tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxinil))-N'-(4-(2-ciano-4-piridiloxi)-2-fluorofenil)urea.

14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 donde se utiliza una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico de fórmula (I).

15. El uso de las reivindicaciones 1-13 donde se utiliza una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico de fórmula (I), seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, o ácido mandélico.

16. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula I es una sal hidrocloreto, bencenosulfonato, o metanosulfonato farmacéuticamente aceptable de

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(2-fluoro-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea o

N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

17. El uso de la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I), es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

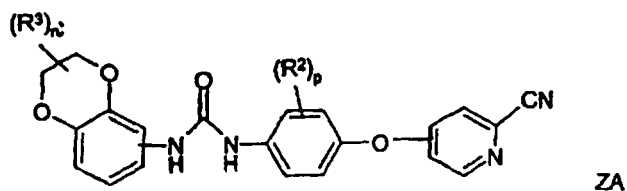
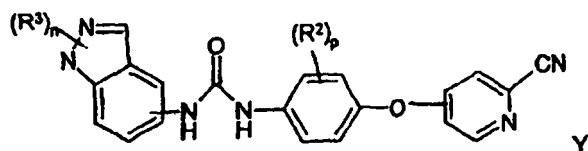
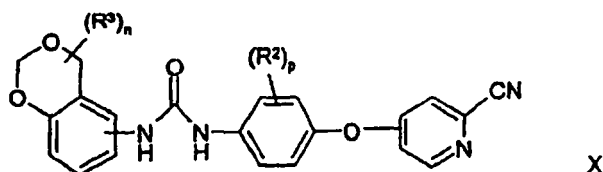
18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que comprende el uso de un agente farmacéutico adicional con el compuesto de fórmula (I) en forma de una composición.

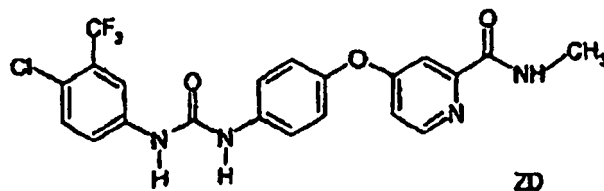
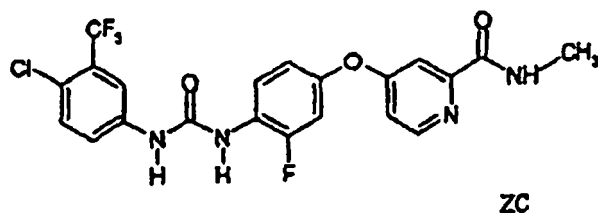
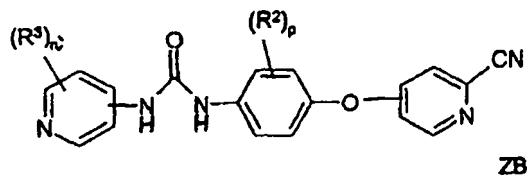
19. El uso de la reivindicación 18, donde el agente farmacéutico adicional es un agente anti-hiper-proliferativo.

20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde dicha afección es la restenosis siguiente a la angioplastia.

21. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde dicha afección es el rechazo de un injerto siguiente al trasplante de un tejido del donador a un anfitrión.

22. El uso de un compuesto de diarilurea de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD, una forma salina de un compuesto de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD, un estereoisómero aislado o mezclado de un compuesto de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD, un éster de un compuesto de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD, un metabolito de un compuesto de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD, o un profármaco de un compuesto de fórmulas X, Y, ZA, ZB, ZC o ZD,





donde

cada R^3 es independientemente halógeno o trifluorometilo y

cada R^2 es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxi, CN o NO_2

la variable n es 0, 1, 2, 3 o 4 y

la variable p es 0, 1 o 2 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por PDGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) en mamíferos, o una célula de mamífero del mismo.

23. El uso de la reivindicación 22 donde se utiliza una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico de fórmula (I).

24. El uso de la reivindicación 22 donde se utiliza una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico de fórmula (I), seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, o ácido mandélico.

25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde dicha afección es la restenosis siguiente a la angioplastia.

26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde dicha afección es el rechazo de un injerto siguiente al trasplante de un tejido del donador a un anfitrión.

27. Un stent intravascular para su introducción en un lumen vascular, que comprende:

un cuerpo alargado que tiene superficies, donde dichas superficies comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o 22 para inhibir la restenosis.

28. Un stent intravascular según la reivindicación 27, donde el sustrato que comprende dicho compuesto está sobre dicha superficie.

29. Un stent intravascular según la reivindicación 28, donde dicho sustrato está impregnado con dicho compuesto.

ES 2 288 694 T3

30. Un stent intravascular de la reivindicación 27, donde dicho cuerpo alargado es sustancialmente cilíndrico.

31. Un stent intravascular según la reivindicación 27, donde las superficies comprenden un armazón metálico que es cilíndrico y tiene caras interna y externa.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65