



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 292 329**

② Número de solicitud: 200550033

⑤ Int. Cl.:
C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)

⑫ PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **19.11.2003**

⑬ Prioridad: **27.11.2002 US 10/306,975**
27.11.2002 US 10/307,097
13.03.2003 US 10/389,416

⑭ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2008**

Fecha de la concesión: **29.07.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.09.2009**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.09.2009

⑰ Titular/es: **Allergan, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

⑱ Inventor/es: **Andrews, Steven W.;**
Garst, Michael E.;
Guo, Xialing;
Hebert, Jonathan J.;
Malone, Thomas;
Wurster, Julie A.;
Hull, III, Clarence Eugene y
Guo, Yuan-Xing

⑲ Agente: **Díez de Rivera y Elizaburu, Ignacio**

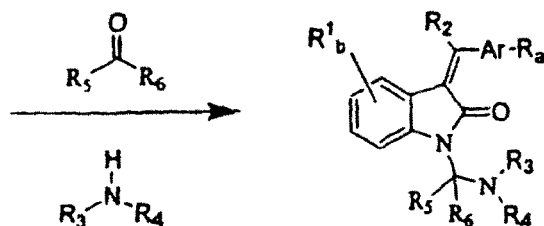
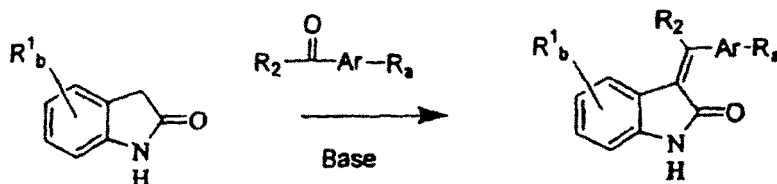
⑳ Título: **Inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades.**

㉑ Resumen:

Inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades.

La presente invención se refiere a moléculas orgánicas capaces de modular la transducción de señales de tirosina-quinasa para regular, modular y/o inhibir la proliferación celular anormal.

Esquema 1



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades.

5 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a profármacos de compuestos capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina-quinasa. La presente invención se dirige también a métodos para regular, modular o inhibir tirosina-quinasas, de la clase receptora o no receptora, para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la transducción desregulada de la señal de tirosina-quinasa, incluidos trastornos de crecimiento celular, metabólicos y de proliferación de vasos sanguíneos.

15 2. Descripción de la técnica relacionada

Las proteínas tirosina-quinasas (TTK) comprenden una clase amplia y diversa de proteínas que tienen actividad enzimática. Las PTK desempeñan una función importante en el control del crecimiento y diferenciación celular.

Por ejemplo, la transducción de señales mediadas por tirosina-quinasas receptoras es iniciada por una interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido de la dimerización del receptor, estimulación transitoria de la actividad intrínseca de la proteína tirosina-quinasa y fosforilación. Los sitios de unión son creados por tanto para moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas señalizadoras citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división, homeostasis metabólica y respuestas al microentorno extracelular).

Con respecto a las tirosina-quinasas receptoras, se ha mostrado también que los sitios de fosforilación de tirosina funcionan como sitios de unión de afinidad elevada para dominios SH2 (homología src) de moléculas señalizadoras. Han sido identificadas diversas proteínas de sustratos intracelulares que se asocian con tirosina-quinasas receptoras (RTK). Pueden ser divididas en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de este dominio pero sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores de proteínas y dominios SH2 de sus sustratos está determinada por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente al residuo de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los residuos de fosfotirosina en receptores particulares son congruentes con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustratos. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina-quinasa receptora está determinada no solamente por su modelo de expresión y su disponibilidad de ligandos, sino también por la ordenación de las trayectorias de transducción de señales en dirección descendente que son activadas por un receptor particular. Por tanto, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las trayectorias señalizadoras reclutadas por receptores de factores de crecimiento específicos, así como receptores de factores de diferenciación.

La expresión aberrante o mutaciones en las PTK se ha mostrado que conduce a una proliferación celular incontrolada (por ejemplo, crecimiento tumoral maligno) o a defectos en procedimientos de desarrollo clave. Consecuentemente, la comunidad biomédica ha dedicado recursos significativos a descubrir la función biológica específica de miembros de la familia de PTK, su función en los procedimientos de diferenciación, su relación con la génesis tumoral y otras enfermedades, los mecanismos bioquímicos que subyacen en sus trayectorias de transducción de señales activados tras la estimulación por ligandos y el desarrollo de nuevos fármacos.

Las tirosina-quinasas pueden ser de tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, de transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (que son completamente intracelulares).

Las RTK comprenden una gran familia de receptores de transmembrana con actividades biológicas diversas. La función intrínseca de las RTK es activada tras la unión a ligandos, que da lugar a la fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares, y posteriormente a una diversidad de respuestas celulares.

En la actualidad, han sido identificadas al menos diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. Una subfamilia de RTK, denominada la subfamilia HER, se cree que está comprendida por EGFR, HER2, HER3 y HER4. Los ligandos para la subfamilia Her de receptores incluyen el factor de crecimiento epitelial (EGF), TGF- α , anfirregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina.

Una segunda familia de RTK, denominada la subfamilia de insulina, está comprendida por la INS-R, la IGF-1R y la IR-R. Una tercera familia, la subfamilia "PDGF" incluye los receptores PDGF α y β , CSFIR, c-kit y FLK-II. Otra subfamilia de RTK, identificada como la familia FLK, se cree que está comprendida por receptor de dominio de inserción de quinasa/quinasa-1 de hígado fetal (KDR/FLK-1), la quinasa 4 de hígado fetal (FLK-4) y la quinasa 1 de tirosina de tipo fms (flt-1). Cada uno de estos receptores se creyó inicialmente que eran receptores para factores de crecimiento hematopoyéticos. Otras dos subfamilias de RTK han sido denominadas la familia de receptores FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) y la subfamilia Met (c-met y Ron).

Debido a las analogías entre las subfamilias PDGF y FLK, las dos subfamilias son consideradas a menudo conjuntamente. Las subfamilias RTK conocidas son identificadas por Plowman *et al*, 1994, DN&P 7(6): 334-339, que se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

5 Las tirosina-quinzas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y de transmembrana. En la actualidad, han sido identificadas más de veinticuatro tirosina-quinzas no receptoras individuales, que comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes7Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). En la actualidad, la subfamilia Src de tirosina-quinzas no receptoras está comprendida por el mayor número de PTK e incluyen Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia Src de enzimas ha estado asociada a la oncogénesis. Una exposición más detallada de tirosinaquinzas no receptoras es proporcionada por Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

Muchas de las tirosina-quinzas, tanto si es una RTK como una tirosina-quinasa no receptora, se ha encontrado que están relacionadas con trayectorias señalizadoras celulares que conducen a cascadas de señales celulares que conducen a condiciones patógenas, que incluyen cáncer, psoriasis y respuesta hiper-inmune.

Teniendo en cuenta la importancia supuesta de las PTK en el control, regulación y modulación de la proliferación celular y las enfermedades y trastornos asociados con una proliferación celular anormal, se han hecho muchos intentos de identificar "inhibidores" de tirosina-quinzas receptoras y no receptoras usando una diversidad de aproximaciones, que incluyen el uso de ligandos mutantes (patente de EE.UU. n° 4.966.849), receptores solubles y anticuerpos (solicitud PCT n° WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90: 10705-09; Kim, *et al*, 1993, Nature 362: 841-844), RNA ligands (Jellinek, *et al*, Biochemistry 33: 10450-56); Takano, *et al*, 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, *et al*, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wright, *et al*, 1992, J. Cellular Phys. 152: 448-57) e inhibidores de tirosina-quinasa (solicitudes PCT n° WO 94/03427, WO 92/21660, WO 91/15495, WO 94/14808 y patente de EE.UU. n° 5.330.992; Mariani, *et al*, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268).

Más recientemente, se han hecho intentos de identificar moléculas pequeñas que actúen como inhibidores de tirosina-quinasa. Por ejemplo, los compuestos de arilo bis-monocíclicos, bicíclicos o heterocíclicos (solicitud PCT n° WO 92/20642), derivados de vinileno-azaindol (solicitud PCT n° WO 94/14808) y 1-ciclopropil-4-piridil-quinolonas (patente de EE.UU. n° 5.330.992) han sido descritos generalmente como inhibidores de tirosina-quinasa. Los compuestos estírilicos (patente de EE.UU. n° 5.217.999), compuestos de piridilo sustituidos con estirilo (patente de EE.UU. n° 5.302.606), ciertos derivados de quinazolinas (solicitud de patente europea n° 0.566.266 A1), selenoindoles y seleniuros (solicitud PCT n° WO 94/03427), compuestos polihidroxilados tricíclicos (solicitud PCT n° WO 92/21660) y compuestos de ácidos bencilfosfónicos (solicitud PCT n° WO 91/15495) han sido descritos como compuestos para ser usados como inhibidores de tirosina-quinasa para ser usados en el tratamiento del cáncer.

La identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de señales modulando la actividad de tirosina-quinzas receptoras y no receptoras para regular y modular la proliferación celular anormal o inapropiada es por tanto deseable y es un objeto de esta invención.

Finalmente, ciertos compuestos pequeños son descritos en las patentes de EE.UU. 5.792.783, 5.834.504, 5.883.113, 5.883.116 y 5.886.020 como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción desregulada de TKS. Estas patentes se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad para los fines de describir materiales de partida y métodos para su preparación, selecciones y ensayos para determinar la capacidad de un compuesto reivindicado para modular, regular y/o inhibir la proliferación celular, indicaciones que son tratables con dichos compuestos, formulaciones y vías de administración, dosificaciones eficaces, etc.

Como fundamento de la presente invención está el concepto de profármacos que es bien conocido en la técnica. Los profármacos son derivados de fármacos que, después de la administración, experimentan una conversión en las especies fisiológicamente activas. Esta conversión puede ser debida o ser provocada por una hidrólisis en el entorno fisiológico, o puede ser debida a una hidrólisis enzimática. Se cita la siguiente bibliografía: Design of Pro-drugs (Bundgaard H. ed.) 1985 Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), capítulo 1; diseño de derivados de profármacos: biorreversibles para diversos grupos funcionales y entidades químicas (Hans Bundgaard); Bundgaard *et al*. Int.J. of Pharmaceutics 22 (1984) 45-56 (Elsevier); Bundgaard *et al* Int. J. of Pharmaceutics 29 (1986) 19-28 (Elsevier); Bundgaard *et al*. J. Med. Chem. 32 (1989) 2503-2507 Chem. Abstracts 95, 138493f (Bunggaard *et al.*); Chem. Abstracts 95, 138592n (Bundgaard *et al.*); Chem Abstracts 110, 57664p (Alminger *et al.*) Chem. Abstracts 115, 64029s (Buur *et al.*); Chem Abstracts 115, 189582y (Hansen *et al.*); Chem. Abstracts 117, 14347q (Bundgaard *et al.*); Chem. Abstracts 117, 55790x (Jensen *et al.*); and Chem Abstracts 123, 17593b (Thomsen *et al.*).

60 Breve descripción de los dibujos y figuras

La Figura 1 muestra el esquema general para la preparación de los compuestos de esta invención, en particular los compuestos de los Ejemplos 2-6, 8 y 9.

65 La Figura 2 muestra el esquema general para la preparación de los compuestos de esta invención, en particular los compuestos de los Ejemplos 12 y 13.

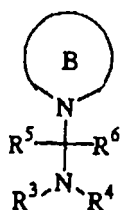
La Figura 3 muestra el esquema general para la preparación de los compuestos de esta invención, en particular los compuestos de los Ejemplos 15, 16, 19 y 21.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a moléculas orgánicas capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina-quinasa. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción desregulada de TKS, incluidas enfermedades de proliferación celular como cáncer, aterosclerosis, restenosis, enfermedades metabólicas como diabetes, enfermedades inflamatorias como psoriasis y enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, trastornos de proliferación vascular como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía de la premadurez, enfermedades auto-inmunes y rechazo de trasplantes.

Descripción detallada de la invención

En una realización ilustrativa, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula I:



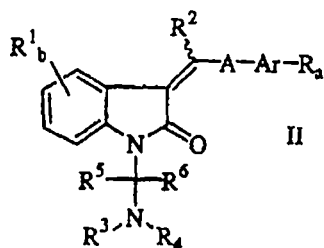
I

en la que el fragmento B representa un inhibidor de tirosina-quinasa o un inhibidor de serina-treonina-quinasa que contiene un átomo de nitrógeno capaz de reaccionar con formaldehído, un aldehído sustituido o cetona sustituida y una amina, para proporcionar un compuesto de fórmula I, en la cual

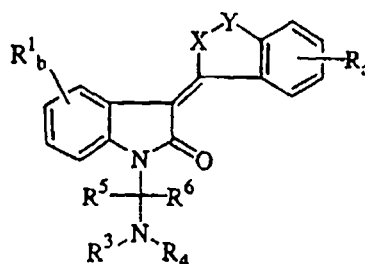
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo puede estar sustituido con heteroátomos seleccionado entre el grupo que consiste en halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo cíclico, anillo que puede estar sustituido con dichos heteroátomos, por ejemplo, R³ y R⁴ pueden ser seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiloxialquilo, arilo, ariloxi, alquilarilo y alcariloxi; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales alquilo y arilo; con la condición de que dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales halo, hidroxilo, alquiloxi inferior o (alquilo inferior)-amino. Preferentemente, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula II ó III:



II



III

en las que:

X es O o C(R²)₂;

Y es [C(R²)₂]_c;

A es NR² o está ausente;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, por ejemplo, alquilo C₁ a C₄ y arilo, por ejemplo, fenilo, y cuando b es 1 R¹ es preferentemente cloro;

ES 2 292 329 B2

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₈, (CR⁸R⁹)_dC(O)OR¹⁰, COCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH y fenilo;

R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, por ejemplo, R puede ser seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁ a C₈, CF₃, OCF₃, OCF₂H, CH₂CN, CN, SR², (CR⁸R⁹)_dC(O)OR², (CR⁸R⁹)_dC(O)N(R²)₂, (CR⁸R⁹)_dOR², HNC(O)R², HN-C(O)OR², (CR⁸R⁹)₆N(R²)₂, SO₂(CR⁸R⁹)_dN(R²)₂, OP(O)(OR²)₂, OC(O)OR², OCH₂O, HN-CH=CH, -N(COR²)CH₂CH₂, HC=N-NH, N=CH-S, O(CR⁸R⁹)_cR⁷, (CR⁸R⁹)_dR⁷ y -NR²(CR⁸R⁹)_eR⁷, en que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, 3-fluoropirrolidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, isonipecotato de metilo, N-(2-metoxietil)-N-metilamilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, morfolinilo, hexametilenoinimilo, piperazinil-2-ona, piperazinilo, N-(2-metoxietil)etilaminilo, tiomorfolinilo, heptametilenoinimilo, 1-piperazinilcarboxaldehído, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepinil-5(4H)-ona, N-metilhomopiperazinilo, (3-dimetilamino)pirrolidinilo, N-(2-metoxietil)-N-propilaminilo, isoindolinilo, nipecotamidinilo, isonipecotamidinilo, 1-acetilpiperazinilo, 3-acetamidopirrolidinilo, trans-decahidroisoquinolinilo, cis-decahidroisoquinolinilo, N-acetilhomopiperazinilo, 3-(dietilamino)pirrolidinilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro [4,5]decaninilo, 1-(2-metoxietil)-piperazinilo, 2-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 4-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidinilo, 3-picolilmetilaminilo, 2-(2-metilaminoetil)piridinilo, 1-(2-pirimidil)-piperazinilo, 1-(2-pirazinil)-piperazinilo, 2-metilaminometil-1,3-dioxolano, 2-(N-metil-2-aminoetil)-1,3-dioxolano, 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidinilo, 2-metoxietilaminilo, tetrahidrofurfurilaminilo, 4-aminotetrahidropirano, 2-amino-1-metoxibutano, 2-metoxiisopropilaminilo, 1-(3-aminopropil)imidazol, histamilo, N,N-diisopropiletlenodiaminilo, 1-bencil-3-aminopirrolidilo 2-(aminometil)-5-metilpirazinilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanaminilo, (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidinilo, 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidinilo, 4-aminometiltetrahidropirano, etanolamina y sus derivados sustituidos con alquilo; con la condición de que dichos radicales de alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno o dos radicales halo, hidroxilo o alquilo inferior-amino;

en que R⁸ y R⁹ se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en H, halógeno, por ejemplo, F, hidroxilo y alquilo C₁-C₄ o CR⁸R⁹ puede representar un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente R⁸ y R⁹ son H o CH₃, preferentemente en los compuestos de fórmula III cuando a es 1, R es dimetilamino y en los compuestos de fórmula II cuando a es 1, R es morfolinilo;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron anteriormente;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₈ o arilalquilo;

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

b es 0 o un número entero de 1 a 3;

c es un número entero de 1 a 2;

d es 0 o un número entero de 1 a 5;

e es un número entero de 2 a 5;

la línea ondulada representa un enlace E o Z; y

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido o dicho heteroarilo sustituido pueden estar sustituidos con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, por ejemplo, Ar puede ser seleccionado entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo monocíclico y bicíclico, incluidos arilo o heteroarilo bicíclico condensado o no condensado, por ejemplo, fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, etc. y sus derivados sustituidos; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, Ar es un arilo o heteroarilo monocíclico, por ejemplo, fenilo o pirrolilo.

Preferentemente R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

Preferentemente R³ es H y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, por ejemplo, n-butilo o alquilo-xialquilo, por ejemplo, metiloxipropilo, o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno, forma un anillo cíclico que tiene 5 ó 6 miembros, por ejemplo, un anillo de 6 miembros, que puede incluir un átomo de oxígeno o de nitrógeno encadenado, por ejemplo, R³ y R⁴ pueden ser, junto con el átomo de nitrógeno, morfolinilo o piperidinilo y dicho anillo de morfolinilo o de piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, por ejemplo, metilo.

Preferentemente, X es O e Y es CH₂ y R puede ser di-(alquilo inferior)amino, por ejemplo, dimetilamino.

Preferentemente, Ar es fenilo o pirrolilo y R puede ser alquilo inferior, por ejemplo, metilo o morfolinilo.

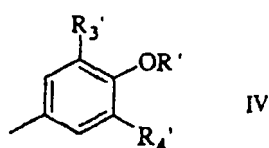
ES 2 292 329 B2

En una realización preferida de la invención, el R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo cíclico que tiene de 3 a 8, por ejemplo, 5 ó 6 miembros y, más preferentemente, dicho anillo cíclico incluye un átomo de oxígeno encadenado o un segundo átomo de nitrógeno. Es decir, R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden ser pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

En otra realización preferida, R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo o alquioxialquilo.

En otra realización de la invención, o bien R⁸ y R⁹ son hidrógeno o bien d es 0, y R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁ a C₈, CF₃, OCF₃, OCF₂H, CN, SR², (CH₂)_dC(O)OR², C(O)N(R²)₂, (CH₂)_dOR², HNC(O)R², HN-C(O)OR², (CH₂)_dN(R²)₂, SO₂N(R²)₂, OP(O)(OR²)₂, OC(O)OR², OCH₂O, HN-CH=CH, -N(COR²)CH₂CH₂, HC=N-NH, N=CH-S, O(CH₂)_c-R⁷ y (CH₂)_d-R⁷, en el que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo y sus derivados sustituidos con alquilo inferior; con la condición de que R⁷ y/o dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales halo, hidroxilo, alquilo inferior o (alquilo inferior)-amino.

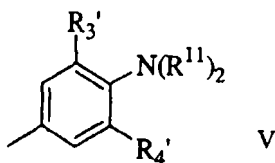
En una realización preferida de la fórmula II, A es -NH-, a es 0, Ar es



en la que R₃' y R₄' se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, alcarilo, alcariloxi, halógeno, trihalometilo, S(O)R², SO₂(R²)₂, SO₃R², SR², NO₂, N(R²)₂, OH, CN, C(O)R², OC(O)R², NHC(O)R², (CH₂)_dCO₂R², y (CH₂)_dCON(R²)₂;

R' es hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo, haloalquilo, (CR⁸R⁹)_dC(O)OR², (CR⁸R⁹)_eOR² o (CR⁸R⁹)_eN(R²)₂, o (CR⁸R⁹)_eR⁷, en donde d, e, R², R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente.

En otra realización preferida de la fórmula II, A es -NH-, a es 0, Ar es



en donde R₃' y R₄' son como se definieron anteriormente, R¹¹ es R¹ o R¹¹ tomado conjuntamente con el átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que puede tener un átomo de oxígeno encadenado o un segundo átomo de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, etc.

Todavía, en otra realización preferida de la fórmula II, A está ausente, Ar es un anillo heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tiofeno, pirrol, 2,4-dimetilpirrol, ácido 2,4-dimetil-3-pirrol-propiónico, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 2-sulfonilfurano, 4-alquifurano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y tetrazol, opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con R², O(CR⁸R⁹)_eN(R²)₂, (CR⁸R⁹)_dN(R²)₂ o NR²(CR⁸R⁹)_eN(R²)₂(CR⁸R⁹)_dC(O)OR², O(CR⁸R⁹)_eR⁷, (CR⁸R⁹)_dR⁷ y NR²(CR⁸R⁹)_eR⁷, en donde d, e, R², R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente.

Todavía, en otra realización preferida de la fórmula II, A es -NH, Ar es un anillo heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tiofeno, pirrol, 2,4-dimetilpirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 2-sulfonilfurano, 4-alquifurano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y tetrazol, opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con R², O(CR⁸R⁹)_eN(R²)₂, (CR⁸R⁹)_dN(R²)₂, NR²(CR⁸R⁹)_eN(R²)₂, (CR⁸R⁹)_dC(O)OR², O(CR⁸R⁹)_eR⁷, (CR⁸R⁹)_dR⁷ y NR²(CR⁸R⁹)_eR⁷ en donde d, e, R², R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente.

En una realización preferida de la fórmula III X es O o CH₂;

Y es [C(R²)₂]_c;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o alquilo C₁ a C₄;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₈, (CR⁸R⁹)_dC(O)OR¹⁰;

ES 2 292 329 B2

R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1 a C_8 , CF_3 , OCF_3 , OCF_2H , $(CR^8R^9)_dC(O)OR^2$, $(CR^8R^9)_dC(O)N(R^2)_2$, $HNC(O)R^2$, $HN-C(O)OR^2$, $(CR^8R^9)_dN(R^2)_2$, $SO_2(CR^8R^9)_dN(R^2)_2$, $O(CR^8R^9)_eR^7$ y $(CR^8R^9)_dR^7$, $NR^2(CR^8R^9)_eR^7$ en donde d, e, R^2 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente.

5 La presente invención se dirige adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos anteriormente descritos y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Esta composición se cree que modula la transducción de señales por una tirosina-quinasa, ya sea por inhibición de la actividad catalítica, afinidad a ATP o la capacidad de interactuar con un sustrato.

10 Más particularmente, las composiciones de la presente invención pueden ser incluidas en métodos para tratar enfermedades que comprenden proliferación, trastornos fibróticos o metabólicos, por ejemplo, cáncer, fibrosis, psoriasis, aterosclerosis, artritis y otros trastornos relacionados con una vasculogénesis y/o angiogénesis anormal, como la retinopatía diabética.

15 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres y que son obtenidas mediante reacción con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

20 “Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificada o cíclico. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, lo más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S,
25 NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH.

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquenilo tiene 1 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente es un alquenilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, lo más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono.
30 El grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH.

“Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquinilo tiene 1 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente es un alquinilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, lo más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S, NO_2 , halógeno, dimetilamino y SH.

40 “Alcoxilo” se refiere a un grupo “O-alquilo”.

“Arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones conjugados e incluye grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, hidroxilo, SH, OH, NO_2 , amino, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo y amino.

45 “Alcarilo” se refiere a un alquilo que está covalentemente unido a un grupo arilo. Preferentemente, el grupo alquilo es un alquilo inferior.

50 “Arilo carbocíclico” se refiere a un grupo arilo en el que los átomos del anillo son átomos de carbono.

“Arilo heterocíclico” se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos del anillo, y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Por tanto, los grupos heterocíclicos incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo inferior-pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares.

55 “Hidrocarbilo” se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene solamente átomos de carbono e hidrógeno. Preferentemente, el radical hidrocarbilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono y lo más preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono.

60 “Hidrocarbilo sustituido” se refiere a un radical hidrocarbilo en el que uno o más, pero no todos, los átomos de hidrógeno y/o carbono están sustituidos con un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo o un radical que incluye un átomo de halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, por ejemplo, flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxa, oxo, fosfato, tiol, etc.

65 “Amido” se refiere a $C(O)-NH-R$, en donde R es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

“Tioamido” se refiere a $C(S)-NH-R$, en donde R es alquilo, arilo, alquilarilo o hidrógeno.

ES 2 292 329 B2

“Amino” se refiere a un grupo $-N(R')R''$, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste alquilo, arilo y alquilarilo.

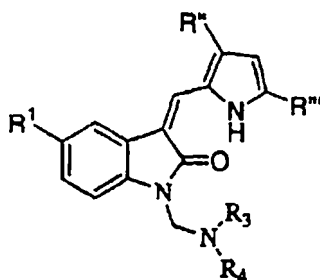
“Tioéter” se refiere a $-S-R$, en donde R es alquilo, arilo o alquilarilo.

“Sulfonilo” se refiere a $-S(O)_2-R$ en que R es arilo, $C(CN)=C$ -arilo, CH_2CN , alquilarilo, sulfonamido, NH -alquilo, NH -alquilarilo o NH -arilo.

En particular, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre los compuestos de la Tabla 1-Tabla 3, posteriores.

TABLA 1

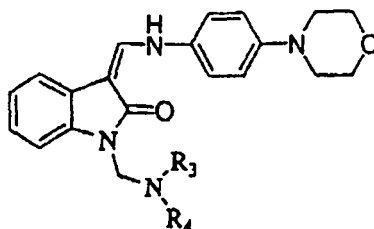
Análogos de 1-aminometil-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona sustituidos



Ejemplo n°	R ¹	NR ₃ R ₄	R ^{''}	R ^{'''}
2	H	N(CH ₂) ₅	H	H
3	H	N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	H	H
4	H	N(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	H	H
5	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
6	H	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
8	5-Cl	N(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃
9	5-Cl	N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃

TABLA 2

Análogos de 1-aminometil-3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1,3-dihidro-indol-2-ona sustituidos

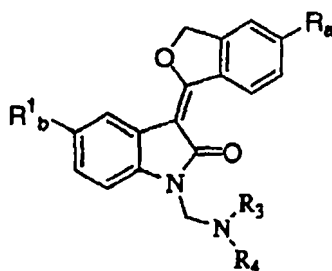


Ejemplo n°	NR ₃ R ₄
12	N(CH ₂) ₅
13	N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂

ES 2 292 329 B2

TABLA 3

Análogos de 1-aminometil-3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona sustituidos



Ejemplo nº	R ¹ _b	R _a	NR ₃ R ₄
15	H	H	N(CH ₂) ₅
16	H	H	N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂
19	H	N(CH ₃) ₂	N(CH ₂) ₅
21	5-Cl	N(CH ₃) ₂	N(CH ₂) ₅

Debe apreciarse que en los Ejemplos 15, 16 y 19 b es 0, por lo tanto R¹ se proporciona como H. En los Ejemplos 15 y 16 a es 0, por lo tanto R se proporciona como H.

La presente invención se refiere a compuestos capaces de regular y/o modular la transducción de señales de tirosina-quinasa y, más particularmente, la transducción de señales de tirosina-quinasa receptora y no receptora.

La transducción de señales mediadas por tirosina-quinasa receptora es iniciada por una interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido de dimerización del receptor, estimulación transitoria de la actividad intrínseca de la proteína tirosina-quinasa y fosforilación. Los sitios de unión son creados así para las moléculas de transducción de señales intracelulares y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas señalizadoras citoplásmicas que facilitan la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, efectos metabólicos y respuestas al microentorno extracelular).

Se ha mostrado que los sitios de fosforilación de tirosina en los receptores del factor de crecimiento funcionan como sitios de unión de elevada afinidad para dominios SH2 (homología src) de moléculas señalizadoras. Han sido identificadas diversas proteínas de sustratos intracelulares que se asocian con tirosina-quinasa receptoras. Se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de este dominio pero sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores y dominios SH2 de sus sustratos está determinada por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente el residuo de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los residuos de fosfotirosina en receptores particulares son congruentes con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustratos. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina-quinasa receptora está determinada no solamente por su modelo de expresión y disponibilidad de ligandos, sino también por la ordenación de las trayectorias de transducción de señales en dirección descendente que son activadas por un receptor particular. Por tanto, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las trayectorias señalizadoras reclutadas por los receptores específicos del factor de crecimiento, así como de los receptores del factor de diferenciación.

La transducción de señales de tirosina-quinasa da lugar, entre otras respuestas, a la proliferación, diferenciación y metabolismo celulares. La proliferación celular anormal puede dar lugar a una amplia gama de trastornos y enfermedades, que incluyen el desarrollo de neoplasia como carcinoma, sarcoma, leucemia, glioblastoma, hemangioma, psoriasis, arteriosclerosis, artritis y retinopatía diabética (u otras enfermedades relacionadas con la angiogénesis y/o vasculogénesis incontroladas, por ejemplo, degeneración macular).

Por lo tanto, esta invención se dirige a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben la transducción de señales de tirosina-quinasa afectando la actividad enzimática de las RTK y/o las tirosina-quinasa no receptoras e interfiriendo con la señal transducida por estas proteínas. Más particularmente, la presente invención se dirige a compuestos que regulan, modulan y/o inhiben las trayectorias de transducción de señales mediadas por RTK y/o tirosina-quinasa no receptora como una aproximación terapéutica para curar muchos tipos de tumores sólidos, que incluyen, pero sin limitación, carcinoma, sarcoma, leucemia, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma y mioblastoma. Las indicaciones pueden incluir, pero sin limitación, cánceres de cerebro, cánceres de vejiga, cánceres de ovarios, cánceres gástricos, cánceres de páncreas, cánceres de colon, cánceres sanguíneos, cánceres de pulmón y cánceres de huesos.

Estabilidad química

La estabilidad química del Ejemplo 12 de la invención ha sido estudiada usando tampones a pH 1, pH 3 y pH 7. El Ejemplo 12 se preparó en acetonitrilo a 200 µg/ml y se diluyó a 20 ng/ml en tampones a pH 1, pH 3 y pH 7. El Ejemplo 12 se midió para que tuviera una semivida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 20 horas a pH 3 y 38 horas a pH 1. La semivida ($t_{1/2}$) del Ejemplo 12 a pH 7,4 era menor que 30 minutos.

Los datos biológicos para los compuestos de la presente invención se generaron mediante el uso de los siguientes ensayos.

Señal de Ca⁺⁺ estimulada por VEGF in vitro

Se usó una tecnología FLIPR (lector de placa de formación de imágenes fluorométricas) automatizada para seleccionar inhibidores de VEGF que inducen aumentos en los niveles de calcio intracelular en células endoteliales con contenido de colorante fluorescente. Se sembraron HUVEC (células endoteliales de venas umbilicales humanas (Clonetics) en una placa de paredes negras revestida con fibronectina de 96 pocillos durante una noche a 37°C/5% de CO₂. En las células se introdujo un indicador de calcio flúo-4 durante 45 minutos a 37°C. Las células se lavaron 4 veces (lavado de células original, Labsystems) para separar el colorante extracelular. Los compuestos del ensayo fueron reconstituidos en DMSO al 100% y se añadieron a las células para proporcionar una concentración final en DMSO de 0,1%. Para la selección, las células fueron pre-incubadas con agentes del ensayo durante 30 minutos, a una concentración única (10 µM) o a concentraciones que variaban en el intervalo de 0,01 a 10,0 µM seguido de estimulación con VEGF (5 ng/ml). Se midieron los cambios de fluorescencia a 516 nm simultáneamente en la totalidad de los 96 pocillos usando una cámara CCD enfriada. Los datos fueron generados determinando los niveles de fluorescencia máximos-mínimos para muestras sin estimular, estimuladas y tratadas con fármaco. Los valores de IC₅₀ para los compuestos del ensayo se calcularon a partir del % de inhibición de respuestas estimuladas por VEGF en ausencia de inhibidor.

Ensayo de VEGFR2-quinasa

El dominio citoplásmico del receptor VEGF humano (VEGFR-2) fue expresado como proteína de fusión con etiqueta de histidina a continuación de una infección de células de insectos usando un baculovirus tratado por ingeniería genética. El His-VEGFR-2 fue purificado hasta homogeneidad, según se determinó mediante SDS-PAGE, usando cromatografía de resina de níquel. Los ensayos de quinasa se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos que fueron revestidas durante una noche con 30 µg de poly-Glu-Tyr (4:1) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 10 mM, pH 7,2-7,4. Las placas fueron incubadas con BSA al 1% y seguidamente fueron lavadas cuatro veces con PBS antes de comenzar la reacción. Las reacciones se llevaron a cabo en volúmenes de reacción de 120 µl que contenían ATP 3,6 µM y tampón de quinasa (tampón Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 0,1 mM y Na₃VO₄ 0,2 mM). Los compuestos del ensayo fueron reconstituidos en DMSO al 100% y fueron añadidos a la reacción para proporcionar una concentración final en DMSO de 5%. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 0,5 mg de proteína purificada. A continuación de una incubación de diez minutos a 25°C, las reacciones se lavaron cuatro veces con PBS que contenía 0,05% de Tween-20. Cien l de un conjugado de anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina-peroxidasa se diluyeron 1:10.000 en PBS-Tween-20 y se añadieron a los pocillos durante 30 minutos. Después de cuatro lavados con PBS-Tween 200, 100 µl de dihidrocloruro de O-fenilenediamina en tampón de fosfato-citrato, que contenía urea-peróxido de hidrógeno, fueron añadidos a los pocillos durante 7 minutos en forma de un sustrato colorimétrico para la peroxidasa. La reacción se terminó mediante la adición de 100 µl de H₂SO₄ 2,5 N a cada pocillo y se leyó usando un lector ELISA de microplacas ajustado a 492 nm. Los valores de IC₅₀ para la inhibición de compuesto se calcularon directamente a partir de gráficos de la densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a concentración de compuesto después de la sustracción de los valores en blanco.

Extravasación dermal inducida por VEGF en cobaya (ensayo de Miles)

Se anestesiaron cobayas machos Hartley (300-600 g) con isofluorano, fueron rapadas y se les proporcionó una dosis única de fármaco o el vehículo respectivo. Las cobayas fueron dosificadas por vía oral salvo que se indique otra cosa en la Tabla 3. Diez minutos antes del final del tratamiento con fármaco, las cobayas fueron anestesiadas con isofluorano, y se inyectó por vía intravenosa colorante azul de Evans (EBD) al 0,5% en PBS (dosis de 13-15 mg/kg de EBD). Después de 5 minutos se administraron en el lado inyecciones intradermales por triplicado de 100 ng de rhVEGF₁₆₅ en 100 µl de PBS y 100 µl de PBS solo. Después de 20 minutos cada animal fue sacrificado con Pentosol, y la piel que contenía los sitios de inyección intradermal fue retirada para un análisis de imágenes.

Usando una cámara de vídeo analógica acoplada a un PC, se capturó una imagen de cada muestra de piel con iluminación transversal, y la densidad óptica integrada de cada sitio de inyección se midió usando un dispositivo ImagePro 4. Para cada muestra de piel, la diferencia entre la densidad óptica media de los sitios de VEGF y la densidad óptica media de los sitios de PBS es la medida de la extravasación de EBD inducida por VEGF en ese animal. Estos valores medidos fueron promediados por grupo de estudio para determinar la extravasación de EBD inducida por VEGF media para cada estado experimental, y las medias de los grupos fueron seguidamente comparadas para valorar la inhibición de la extravasación de EBD inducida por VEGF en los grupos tratados con fármaco con relación a los testigos tratados con vehículo.

ES 2 292 329 B2

Para determinar la dosis requerida para una inhibición del 50% (ID_{50}), los datos del porcentaje de inhibición se representaron gráficamente como una función de la dosis oral, usando un análisis de “mejor ajuste” en el software Excel de MicroSoft. El valor de ID_{50} se verificó visualmente usando los datos representados gráficamente (línea horizontal desde el valor de 50% de y, en la intersección con la línea vertical de caída de la línea de mejor ajuste hasta el eje x (dosis)).

Neovascularización coroidal inducida por láser (CNV) en rata (ensayo CNV)

Se indujo una CNV y se cuantificó en este modelo como se describió previamente (Edelman y Castro. Exp. Eye Res. 2000; 71:523-533). En el día 0, ratas machos Brown Norway (200-300 g) fueron anestesiadas con 100 mg/kg de cetamina y 10 mg/kg de xilazina, y las pupilas fueron dilatadas con 1% de tropicamida. Usando un ajuste azul-verde de un láser de argón Coherent Novus, se proporcionaron 3 quemaduras con láser (90 mW durante 0,1 s; 100 μ m de diámetro) a cada ojo entre los vasos retinales alrededor de la cabeza del nervio óptico. Las ratas fueron dosificadas con los compuestos del ensayo y sus vehículos indicados por vía oral una vez al día.

En el día 10, las ratas fueron sacrificadas con CO_2 al 100%, y los vasos sanguíneos fueron marcados mediante perfusión vascular con 100 mg/ml de FITC-dextrano (P.M. 2×10^6). Usando un microscopio de hepi fluorescencia (20x) acoplado a una cámara digital de puntos y un PC, se obtuvieron imágenes de las cantidades lisas de RPE-coroideo-esclerótico de cada ojo y se midió el área ocupada por nuevos vasos hiperfluorescentes en cada lesión de láser usando el software ImagePro 4.

Para determinar la dosis requerida para una inhibición del 50% (ID_{50}), se representaron gráficamente los datos del porcentaje de inhibición como una función de la dosis oral, usando el análisis de “mejor ajuste” en el software Excel de Microsoft. El valor de ID_{50} se verificó visualmente usando los datos representados gráficamente (línea horizontal desde el valor y de 50%, en la intersección con la línea vertical de caída de la línea de mejor ajuste hasta el eje x (dosis)).

Los resultados de dichos ensayos se exponen en las Tablas 4-6 siguientes.

TABLA 4

Ensayo de señal de Ca^{++} estimulada con VEGF y datos del ensayo de VEGF-quinasa

Ejemplo n°	Ensayo de señal de Ca^{++} estimulada por VEGF IC_{50} (nM)	Ensayo de VEGFR2-Quinasa IC_{50} (nM)
11	294	260
12	432	478
13	722	3858
14	110	
15		
16		
18	22	31
19	120	133
20	33	22

ES 2 292 329 B2

TABLA 5

Extravasación dermal inducida por VEGF en cobaya. Resultados (ensayo de Miles)

Ejemplo n°	Vehículo	% Inhibición a dosis (mg/kg)	ID ₅₀
11	aceite de maíz	40% a 75 mg/kg	
12	aceite de maíz	88% a 75 mg/kg	36 mg/kg
13	aceite de maíz	35% a 75 mg/kg	

TABLA 6

Resultados del ensayo de angiogénesis coroidal de láser en rata

Ejemplo n°	Vehículo	% Inhibición a dosis (mg/kg)	ID ₅₀
12	aceite de maíz	94% a 80 mg/kg	36 mg/kg

sid = dosificación una vez al día

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Preparación de Z-(1H-Pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de oxindol (137 mg, 1,03 mmol), pirrol-2-carboxaldehído (115,1 mg, 1,21 mmol) y piperidina (40 μ l, 0,404 mmol) en 2,0 ml de MeOH se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió en un baño con hielo y el sólido que se formó se recogió por filtración para proporcionar los compuestos del título (208 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 2

Preparación de 1-Piperidin-1-ilmetil-3-(1-H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una solución de Z-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,60 g, 2,85 mmol), paraformaldehído (0,13 g, 4,28 mmol) y piperidina (0,24 g, 2,85 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 60-70°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a -209°C durante 1 h y el sólido amarillo fino presente se recogió por filtración. El sólido recogido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,68 g, 77%).

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ (s ancho, 111), 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 111), 7,37 (m, 111), 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 7, 3, 7, 3, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,54 (s ancho, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,33 (m ancho, 2H).

Ejemplo 3

Preparación de 1-morfolin-4-ilmetil-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidroindol-2-ona

Una mezcla de Z-(1H-Pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120 mg, 0,57 mmol), paraformaldehído (32 mg, 1,1 mmol) y morfolina (62,2 μ l, 0,71 mmol) en 8,0 ml de dioxano al 20% en EtOH se calentó a reflujo durante 19,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron paraformaldehído (10,0 mg, 0,33 mmol), morfolina (15 μ l, 0,17 mmol) y EtOH (7 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en 15 ml de CHCl₃ y se trató con carbono activado. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título 88,0 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo claro.

ES 2 292 329 B2

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,03 (s ancho, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,53 (m, 4H).

Ejemplo 4

5

Preparación de 1-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de Z-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120 mg, 0,57 mmol), paraformaldehído (17 mg, 0,57 mmol), y 1-metilpiperazina (63 μl , 0,57 mmol) en 4,0 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 6,5 h. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 23 h, la mezcla se concentró hasta 3 ml de disolvente y se añadió 1 ml de hexano. La solución resultante se enfrió a 0°C y el sólido amarillo que se formó se recogió por filtración. El sólido recogido se dividió en partes entre 30 ml de HCl diluido y 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se hizo básica a pH 8 con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con H_2O , salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo claro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 13,35 (s ancho, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 7, 8, 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,69 (s ancho, 4H), 2,41 (s ancho, 4H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 5

25

Preparación de 1-(3-metoxi-propilamino)-metil-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de Z-(1H-Pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120,0 mg, 0,571 mmol), paraformaldehído (17,1 mg, 0,571 mmol), y 3-metoxipropilamina (58,2 μl , 0,571 mmol) en 4,0 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 6,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se aclaró con acetato de etilo al 30% en hexano. El filtrado se concentró a vacío y se añadieron 4 ml de EtOH. La reacción se llevó a reflujo durante 19,5 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en partes entre 30 ml de HCl diluido y 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con 15 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se hizo básica a pH 8 con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa de acetato de etilo se filtró y seguidamente se concentró. El sólido obtenido (42,5 mg) se disolvió en CHCl_3 y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1:1/hexano:acetona) para proporcionar el compuesto del título (1,5 mg, 1%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 13,40 (s ancho, 1H), 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,37 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,72 (quintete, $J = 6,5$ Hz, 2H)

Ejemplo 6

45

Preparación de 1-Butilaminometil-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidroindol-2-ona

Una mezcla de Z-(1H-Pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120,0 mg, 0,571 mmol), paraformaldehído (17,1 mg, 0,571 mmol), y butilamina (56,4 μl , 0,571 mmol) en 5,5 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 2,5 h. Seguidamente la mezcla de reacción se trató con 2 ml de hexano y seguidamente se enfrió a 0°C . La mezcla de reacción se filtró seguidamente para separar Z-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona. El filtrado se dividió en partes entre HCl diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con 15 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se hizo básica a pH 8 con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se separó a vacío para proporcionar 58 mg de aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1:1/hexano:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (51,6 mg, 31%) en forma de un sólido amarillo.

55

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 13,41 (s ancho, 1H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,61 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 7

60

Preparación de 5-cloro-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de 5-clorooxindol (6,98 g, 41,6 mmol), 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxaldehído (5,12 g, 41,6 mmol) y piperidina (410 μl , 4,16 mmol) en 200 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título (4,50 g, 40%) en forma de un sólido rojo/naranja.

ES 2 292 329 B2

Ejemplo 8

Preparación de 5-Cloro-3-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-1-piperidin-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

5 Una suspensión de 5-cloro-3-(1H-pirrol-2-il-metileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (260 mg, 0,96 mmol), piperidina (95 μ l, 0,96 mmol) y paraformaldehído (43 mg, 1,44 mmol) en 5 ml de dioxano y 5 ml de EtOH se calentó a 80°C durante 15 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente seguido de enfriamiento a -20°C durante 1 h. El sólido que se formó se recogió por filtración y se aclaró con EtOH (previamente enfriado a -20°C). El sólido recogido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 51%) en forma de un sólido amarillo-naranja.

10

Ejemplo 9

Preparación de 5-Cloro-3-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-1-morfolin-4-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

15 Una suspensión de 5-cloro-3-(1H-pirrol-2-il-metileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120 mg, 0,44 mmol), morfolina (39 μ l, 0,44 mmol) y paraformaldehído (20 mg, 0,66 mmol) en 8 ml de dioxano y 2 ml de EtOH se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con morfolina (25 μ l, 0,28 mmol) y paraformaldehído (16 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C. El sólido que se formó se recogió por filtración y se aclaró con EtOH (previamente enfriado a -20°C). El sólido recogido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 52%) en forma de un sólido naranja.

20

Ejemplo 10

25

Preparación de 3-Hidroximetileno-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una suspensión de oxindol (1,33 g, 10,0 mmol) y formiato de etilo (2,42 ml, 30,0 mmol) se añadieron 4,85 ml de NaOEt al 21% en peso en EtOH. La solución espesa se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución se acidificó a pH = 3 con HCl acuoso al 10% y se añadieron 5 ml de H₂O. El sólido que se formó se filtró y se aclaró con H₂O para proporcionar el compuesto del título (1,34 g, 83%) en forma de un sólido amarillo pálido.

30

Ejemplo 11

35

Preparación de 3-[(4-morfolinofenilamino)-metileno]-1,3-dihidroindol-2-ona

Una solución de 4-morfolinoanilina (8,3 g, 51,5 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se trató con 3-hidroximetileno-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,5 g, 30,9 mmol) en una parte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con 125 ml de acetato de etilo y la suspensión resultante se calentó a 40°C durante 2 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración con succión y se lavó con acetato de etilo. El sólido obtenido se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (10,1 g, 92%) en forma de un sólido amarillo.

40

Ejemplo 12

Preparación de 3-[(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una solución de 3-[(4-morfolinofenilamino)-metileno]-1,3-dihidroindol-2-ona (17,3 g, 53,8 mmol) y paraformaldehído (2,43 g, 80,9 mmol) en 125 ml de EtOH se trató con piperidina (5,87 ml, 59,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó seguidamente a la temperatura de reflujo durante 5 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (21,5 g, 95%) en forma de un sólido amarillo.

50

Ejemplo 13

Preparación de 1-morfolin-4-ilmetil-3-[(4-morfolin-4-ilfenilamino)-metileno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una solución de 3-[(4-morfolinofenilamino)-metileno]-1,3-dihidroindol-2-ona (0,71 g, 2,21 mmol) y paraformaldehído (0,10 g, 3,33 mmol) en 8 ml de EtOH se trató con morfolina (213 μ l, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó seguidamente a la temperatura de reflujo durante una noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (0,769 g, 83%) en forma de un sólido amarillo.

60

65

ES 2 292 329 B2

Ejemplo 14

Preparación de 3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

5 A una suspensión de hidruro de sodio (6,0 g, 150 mmol, 60% en aceite mineral) en 300 ml de DMF se añadió oxindol (10,0 g, 75,1 mmol) en 50 ml de DMF durante 8 minutos. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de ftalida (13,1 g, 97,6 mmol) en 50 ml de DMF durante 1 minuto. La mezcla se agitó durante 1,25 h y seguidamente se vertió en 1.100 ml de H₂O. La adición de una solución acuosa al 4% de HCl
10 proporcionó un sólido amarillo que se filtró y se aclaró con H₂O para proporcionar el compuesto del título (8,75 g, 47%).

H¹ RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 9,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,6, 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 7, 6, 7, 6, 1,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H).

15 Ejemplo 15

Preparación de 3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidroindol-2-ona

20 Una mezcla de 3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,32 g, 17,3 mmol), paraformaldehído (0,99 g, 32,9 mmol) y piperidina (2,14 ml, 21,7 mmol) en 192 ml de EtOH y 48 ml de dioxano se calentó a reflujo durante 18,5 h. La solución se concentró a vacío hasta un volumen de 100 ml y seguidamente se llevó a reflujo durante 1 h para disolver el precipitado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (3,728 g) en forma de un sólido amarillo claro. Se obtuvieron 0,52 g adicionales del
25 compuesto del título por cristalización del filtrado en acetato de etilo. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 4,248 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

H¹ RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,18 (dd, J 7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,52 (s ancho, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,32 (s ancho, 2H).

Ejemplo 16

Preparación de 3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-morfolin-4-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

35 Una mezcla de 3-(3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,32 g, 17,3 mmol), paraformaldehído (0,99 g, 32,9 mmol) y morfolina (1,89 ml, 21,7 mmol) en 192 ml de EtOH y 48 ml de dioxano se calentó a reflujo durante 18,5 h. La solución se concentró a vacío hasta un volumen de 100 ml y seguidamente se llevó a reflujo durante 1 h para disolver el precipitado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido que se formó se recogió
40 por filtración para proporcionar 4,19 g de un sólido amarillo claro. Se obtuvieron 0,72 g adicionales de sólido amarillo mediante la cristalización del filtrado en acetato de etilo. El material combinado se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,49 g, 41%) en forma de agujas amarillas finas.

H¹ RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 1H),
45 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,54 (s ancho, 4H).

Ejemplo 17

Preparación de 5-dimetilaminoftalida

50 Se añadió cianoborohidruro de sodio (8,42 g, 134 mmol) a una suspensión agitada de 5-aminoftalida (5,0 g, 33,5 mmol) y solución al 37% de CH₂O/H₂O (24,9 ml, 335 mmol) en 120 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a 0°C y se añadieron 120 ml de solución acuosa al 10% de ácido acético. La mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 1 hora, y se evaporó bajo presión baja hasta que no quedó
55 acetonitrilo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 125 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (125 ml) y salmuera (125 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un sólido marrón claro, que se trituró con MeOH caliente (10 ml) para proporcionar el compuesto del título (3,9 g, 66%) en forma de un sólido blanco apagado.

Ejemplo 18

Preparación de 3-(5-Dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

65 Una solución de oxindol (938 mg, 7,05 mmol) en 20 ml de DME se enfrió a 0°C y se trató con 6,2 ml de una solución 2,5 M de n-BuLi/hexano (15,5 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió 5-dimetilaminoftalida (1,0 g, 5,64 mmol) en una parte. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se continuó la agitación durante 3 horas. La mezcla turbia se añadió a continuación lentamente a una solución acuosa 0,5 M de HCl (0°C) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se neutralizó con solución 1 M de

ES 2 292 329 B2

NaOH hasta pH = 9. El precipitado amarillo que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido obtenido se trituró con MeOH caliente (20 ml), se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (990 mg, 60%) en forma de un polvo amarillo claro.

5 Ejemplo 19

Preparación de 3-(5-Dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

10 Una mezcla de 3-(5-Dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (550 mg, 1,88 mmol), para-formaldehído (141 mg, 4,7 mmol) y piperidina (240 mg, 2,82 mmol) en 20 ml de EtOH se agitó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido que se formó tras enfriar se recogió por filtración, se lavó con EtOH (5 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (655 mg, 89%) en forma de cristales amarillos claros.

15 Ejemplo 20

Preparación de 5-cloro-3-(5-dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

20 Una solución de 5-clorooxindol (1,18 mg, 7,05 mmol) en 20 ml de DME se enfrió a 0°C y se trató con 6,2 ml de solución 2,5 M de n-BuLi/hexano (15,5 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió 5-dimetilaminofalida (1,0 g, 5,64 mmol) en una parte. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se continuó la agitación durante 3 horas. La mezcla turbia se añadió lentamente a continuación a una solución acuosa 0,5 M de HCl (0°C) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se neutralizó con solución 1 M de NaOH hasta pH = 9. El precipitado amarillo que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido obtenido se trituró con MeOH caliente (20 ml) seguido de acetato de etilo (10 ml), se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 49%) en forma de un polvo amarillo claro.

Ejemplo 21

30 *Preparación de 5-cloro-3-(5-dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona*

35 Una mezcla de 5-cloro-3-(5-dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (400 mg, 1,22 mmol), paraformaldehído (91 mg, 3,05 mmol) y piperidina (156 mg, 1,83 mmol) en 20 ml de EtOH se agitó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido que se formó al enfriar se recogió por filtración, se lavó con EtOH (5 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 97%) en forma de cristales amarillos claros.

40 La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones ilustradas, que están destinadas a ser ilustraciones de aspectos únicos de la invención solamente. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en la presente memoria descriptiva resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Estas modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

45 Todas las referencias citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan como referencia a la misma en su totalidad.

50

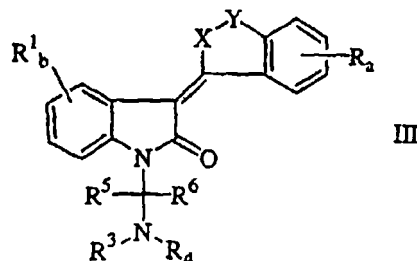
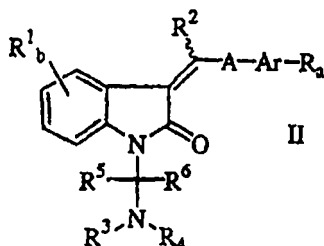
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, representado por la fórmula general II o III:



en las que:

20 X es O o $C(R^2)_2$;

Y es $[C(R^2)_2]_c$;

25 A es NR^2 ;

R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno;

30 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 , $(CR^8R^9)_dC(O)OR^{10}$, $COCH_3$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$ y fenilo;

35 R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno;

40 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógenos, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, o R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo cíclico, anillo que puede estar sustituido con dichos heteroátomos,

45 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales alquilo y arilo; con la condición de que dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales halo, hidroxilo, alquilo inferior o (alquilo inferior)-amino;

R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 o arilalquilo;

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

50 b es 0 o un número entero de 1 a 3;

c es un número entero de 1 a 2;

55 d es 0 o un número entero de 1 a 5;

la línea ondulada representa un enlace E o Z y Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, en que dicho arilo o heteroarilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno.

60 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1 a C_8 , CF_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_2CN , CN , SR^2 , $(CR^8R^9)_dC(O)OR^2$, $(CR^8R^9)_dC(O)N(R^2)_2$, $(CR^8R^9)_dOR^2$, $HNC(O)R^2$, $HN-C(O)OR^2$, $(CR^8R^9)_6N(R^2)_2$, $SO_2(CR^8R^9)_dN(R^2)_2$, $OP(O)(OR^2)_2$, $OC(O)OR^2$, OCH_2O , $HN-CH=CH$, $-N(COR^2)CH_2CH_2$, $HC=N-NH$, $N=CH-S$, $O(CR^8R^9)_eR^7$, $(CR^8R^9)_dR^7$, $-NR^2(CR^8R^9)_eR^7$, en que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, 3-fluoropirrolidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, isonipecotato de metilo, N-(2-metoxietil)-N-metilamilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, morfolinilo, hexametilenoiminilo, piperazinil-2-ona, piperazinilo, N-(2-metoxietil)etilaminilo, tiomorfolinilo, heptametilenoiminilo, 1-piperazinilcarboxaldehído, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepinil-5(4H)-ona, N-metilhomopipe-

65

ES 2 292 329 B2

razinilo, (3-dimetilamino)pirrolidinilo, N-(2-metoxietil)-N-propilaminilo, isoindolinilo, nipecotamidinilo, isonipecotamidinilo, 1-acetilpiperazinilo, 3-acetamidopirrolidinilo, trans-decahidroisoquinolinilo, cis-decahidroisoquinolinilo, N-acetilhomopiperazinilo, 3-(dietilamino)pirrolidinilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decaninilo, 1-(2-metoxietil)-piperazinilo, 2-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 4-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidinilo, 3-picolilmetilaminilo, 2-(2-metilaminoetil)piridinilo, 1-(2-pirimidil)-piperazinilo, 1-(2-pirazinil)-piperazinilo, 2-metilaminometil-1,3-dioxolano, 2-(N-metil-2-aminoetil)-1,3-dioxolano, 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidinilo, 2-metoxietilaminilo, tetrahydrofurfurilaminilo, 4-aminotetrahidropirano, 2-amino-1-metoxibutano, 2-metoxiisopropilaminilo, 1-(3-aminopropil)imidazol, histamilo, N,N-diisopropiletilenodiaminilo, 1-bencil-3-aminopirrolidilo 2-(aminometil)-5-metilpirazinilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanaminilo, (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidinilo, 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidinilo, 4-aminometiltetrahidropirano, etanolamino y sus derivados sustituidos con alquilo; con la condición de que dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno o dos radicales halo, hidroxilo o (alquilo inferior)-amino;

en el que R⁸ y R⁹ se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo y alquilo C₁-C₄ o CR⁸R⁹ puede representar un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos de carbono; y

e es un número entero de 2 a 5.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5 ó 6 miembros.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo o piperidinilo.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R³ es H y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo o alquiloalquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que o bien R⁸ y R⁹ son H o bien d es 0, y R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁ a C₈, CF₃, OCF₃, OCF₂H, CN, SR², (CH₂)_dC(O)OR², C(O)N(R²)₂, (CH₂)_dOR², HNC(O)R², HN-C(O)OR², (CH₂)_dN(R²)₂, SO₂N(R²)₂, OP(O)(OR²)₂, OC(O)OR², OCH₂O, HN-CH=CH, -N(COR²)CH₂CH₂, HC=N-NH, N=CH-S, O(CH₂)_c-R⁷ y (CH₂)_d-R⁷, en el que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo y sus derivados sustituidos con alquilo inferior; con la condición de que R⁷ y/o dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales halo, hidroxilo, alquilo inferior o (alquilo inferior)-amino.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo y sus derivados sustituidos.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en que Ar es fenilo o pirrolilo.

10. El compuesto de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula II.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que A es -NH- y Ar es fenilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que a es 1 y R es morfolinilo.

13. El compuesto de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula III.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que X es O e Y es CH₂.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que a y b son 0.

16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que a es 1 y R es dimetilamino.

17. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado entre el grupo que consiste en

3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona y

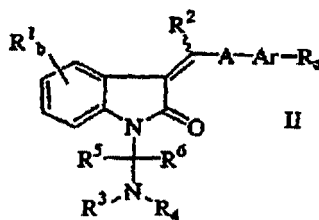
1-morfolin-4-ilmetil-3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metileno]-1,3-dihidro-indol-2-ona.

18. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado entre el grupo que consiste en

3-(5-dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona y

5-cloro-3-(5-dimetilamino-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-1-piperidin-1-ilmetil-1,3-dihidro-indol-2-ona.

19. Un compuesto, representado por la fórmula general II:



en la que:

15 A está ausente;

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno;

20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁ a C₈, (CR⁸R⁹)_dC(O)OR¹⁰, COCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH y fenilo;

25 R se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno,

30 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, en que dicho hidrocarbilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo cíclico, anillo que puede estar sustituido con dichos heteroátomos,

35 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radicales alquilo y arilo; con la condición de que dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales halo, hidroxilo, alquilo inferior o (alquilo inferior)-amino;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₈ o arilalquilo;

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

40 b es 0 o un número entero de 1 a 3;

d es 0 o un número entero de 1 a 5;

45 la línea ondulada representa un enlace E o Z y Ar es arilo o arilo sustituido, en que dicho arilo sustituido puede estar sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitrógeno, fósforo, azufre y oxígeno.

50 20. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción desregulada de la señal de tirosina-quinasa.

21. El uso de la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, trastornos de proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de proliferación de células mesangiales y enfermedades metabólicas.

55 22. El uso de la reivindicación 21, en el que el trastorno de proliferación de vasos sanguíneos se selecciona entre el grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de la premadurez, artritis y restenosis.

60 23. El uso de la reivindicación 21, en el que el trastorno fibrótico se selecciona entre el grupo que consiste en cirrosis hepática, aterosclerosis y adhesiones quirúrgicas.

24. El uso de la reivindicación 21, en el que el trastorno de proliferación de células mesangiales se selecciona entre el grupo que consiste en glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.

65 25. El uso de la reivindicación 21, en el que el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

FIGURA 1

Esquema 1

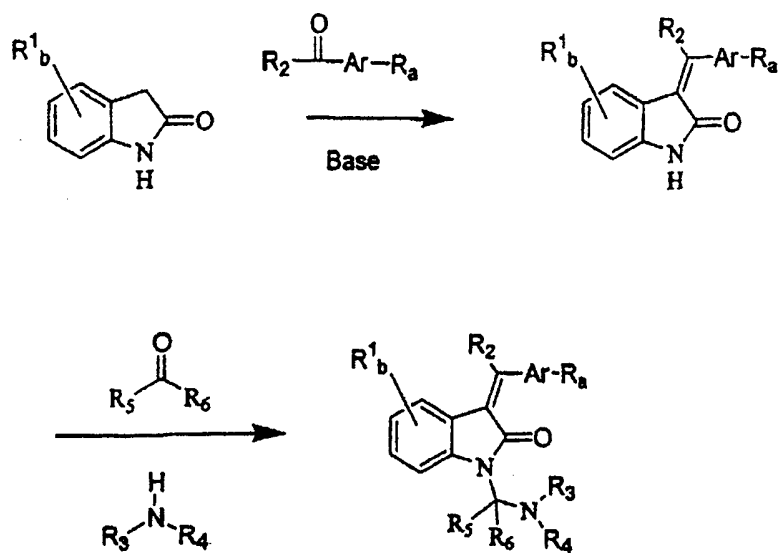


FIGURA 2

Esquema 2

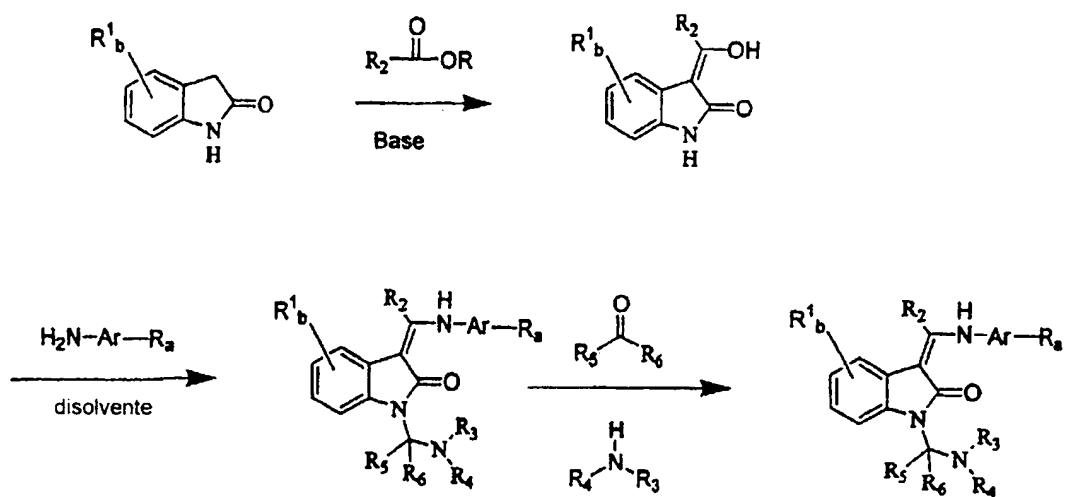
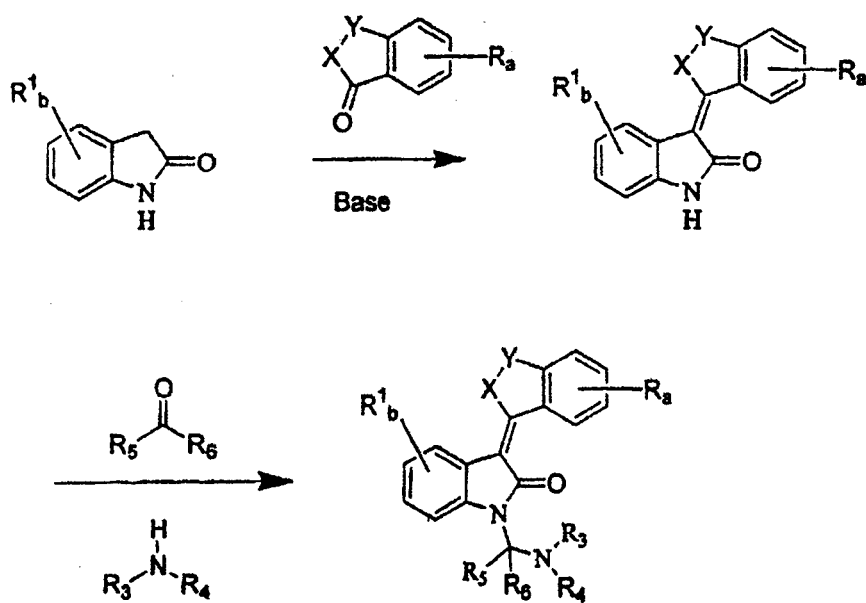


FIGURA 3

Esquema 3





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 292 329

② N° de solicitud: 200550033

③ Fecha de presentación de la solicitud: 19.11.2003

④ Fecha de prioridad: 27.11.2002
27.11.2002
13.03.2003

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07D 209/34 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0190068 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 29.11.2001, páginas 45,46; ejemplos 1,2; reivindicaciones 14,15.	19
X	BRAUD, E. et al.: "Potential inhibitors of angiogenesis. Part I: 3 -(Imidazol-4(5) ylmehylene) indolin-2 ones" Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 2003, vol. 18 (3) páginas 243-252. Páginas 249-250; compuestos 43,48.	19
P,X	WO 2003015608 A2 (MASFERRER. J.) 27.02.2003, página 53, compuestos 205,206.	19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

07.02.2008

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1